

**Химия и биологическая активность  
синтетических и природных соединений**

**КИСЛОРОД- И  
СЕРУСОДЕРЖАЩИЕ  
ГЕТЕРОЦИКЛЫ**

*Под редакцией докт. хим. наук В.Г. Карцева*

**Том 1**

Москва 2003  
IBS PRESS

УДК 547.7/.8:615.011  
ББК 24.23  
Авторский знак X=46

Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений,  
"Кислород- и серусодержащие гетероциклы", том 1 / Под редакцией  
доктора хим. наук В.Г. Карцева. – М.: IBS PRESS

Все права защищены. Никакая часть настоящей книги не может быть воспроизведена или передана в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения © IBS PRESS.

[press@ibscreen.chg.ru](mailto:press@ibscreen.chg.ru)

ISBN 5-902545-01-3

© IBS PRESS, 2003

Труды Второй Международной конференции  
"Химия и биологическая активность кислород- и  
серусодержащих гетероциклов" (том 1)  
*Москва, 14–17 октября 2003 г.*

Генеральный спонсор и организатор конференции –  
компания InterBioScreen Ltd.

Главный редактор **Карцев В.Г.**

**Международный редакционный совет**

<b>Bergman J.</b>	(Sweden)	<b>Katritzky A.R.</b>	(USA)
<b>Corey E.J.</b>	(USA)	<b>Noyori R.</b>	(Japan)
<b>Huisgen R.</b>	(Germany)	<b>Van der Plas H.C.</b>	(Netherlands)

**Редакционная коллегия**

<b>Андронати С.А.</b>	(Украина)	<b>Лозинский М.О.</b>	(Украина)
<b>Ахрем А.А.</b>	(Беларусь)	<b>Лукевиц Е.Я.</b>	(Латвия)
<b>Белецкая И.П.</b>	(Россия)	<b>Минкин В.И.</b>	(Россия)
<b>Влад П.Ф.</b>	(Молдова)	<b>Тартаковский В.А.</b>	(Россия)
<b>Зефиоров Н.С.</b>	(Россия)	<b>Толстиков Г.А.</b>	(Россия)
<b>Еляков Г.Б.</b>	(Россия)	<b>Чупахин О.Н.</b>	(Россия)
<b>Кухарь В.П.</b>	(Украина)		

**Региональные члены редколлегии**

<b>Адекенов С.М.</b>	(Казахстан)	<b>Поройков В.В.</b>	(Россия)
<b>Аветисян А.А.</b>	(Армения)	<b>Преображенская М.Н.</b>	(Россия)
<b>Граник В.Г.</b>	(Россия)	<b>Пралиев К.Д.</b>	(Казахстан)
<b>Григорьев И.А.</b>	(Россия)	<b>Хиля В.П.</b>	(Украина)
<b>Довлатян В.В.</b>	(Армения)	<b>Чарушин В.Н.</b>	(Россия)
<b>Кемертелидзе Э.П.</b>	(Грузия)	<b>Шахидоятов Х.М.</b>	(Узбекистан)
<b>Костяновский Р.Г.</b>	(Россия)	<b>Юнусов М.С.</b>	(Башкирия)
<b>Лахвич Ф.А.</b>	(Беларусь)		

Ответственный секретарь **Семенова Л.Ф.**

Редакторы	<b>Терентьев П.Б.</b>	Компьютерная верстка	<b>Закиева И.С.</b>
	<b>Серков И.В.</b>	Компьютерный отдел	<b>Фокина С.В.</b>
			<b>Чернышева Т.Е.</b>

## **Введение**

Настоящее двухтомное издание содержит материалы пленарных, устных и стендовых докладов Второй Международной конференции "Химия и биологическая активность кислород- и серусодержащих гетероциклов", организованной компанией *InterBioScreen Ltd.*, Фондом "Научное партнерство" при участии и поддержке Российской Академии наук и Комитета по науке и технологиям при Правительстве г. Москвы.

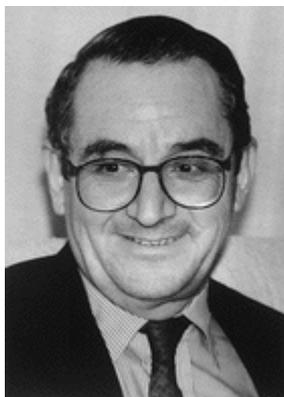
Конференция продолжает цикл научных форумов "Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений". С приветственными словами к участникам 2-ой Международной конференции обратились два нобелевских лауреата: проф. Elias J. Corey (Гарвардский университет, США) и проф. Ryoji Noyori (университет Нагойя, Япония). В числе приглашенных пленарных докладчиков – проф. А. Катрицкий (Университет Флориды, США), проф. Р. Хьюзген (Мюнхенский Университет, Германия), проф. Х. ван дер Плас (Вагенингенский Университет, Голландия), проф. Я. Бергман (Королевский Институт, отделение Органической химии, Новум, Швеция), лекции которых публикуются отдельным изданием, а также видные ученые Англии, Бельгии, Германии, Греции, Индии, Италии, Нидерландов, США, Швеции и других стран. В Сборник вошли оригинальные работы по химии и биологической активности О- и S-содержащих гетероциклов, охватывающие большое многообразие гетероциклов от оксиранов и тиранов до сложных конденсированных систем синтетического и природного происхождения. В ряде работ особое внимание уделено биологической активности и другим аспектам практического использования О- и S-гетероциклов, что делает издание полезным не только для химиков-синтетиков, но и для биохимиков, фармакологов и медицинских химиков.

Оба тома настоящего издания параллельно выходят на английском языке, что даст возможность широкой мировой научной общественности ознакомиться с достижениями как зарубежной, так и отечественной науки в данной области.

Согласно начатой в предыдущем Сборнике традиции, в последний раздел издания включены описания наиболее интересных методов синтеза и модификации гетероциклов, разработанных учеными СНГ и стран Балтии за последние годы.

Хотел бы от имени организаторов конференции поблагодарить всех участников за их вклад в настоящее издание и пожелать дальнейших успехов и новых научных достижений.

**Виктор Карцев**  
*Доктор химических наук  
Председатель Оргкомитета  
Председатель Правления Фонда  
"Научное партнерство"  
Вице-президент InterBioScreen*



**Приветственное письмо от профессора**

**Элиаса Кори,**

Гарвардский Университет, США  
(Нобелевский лауреат, Химия, 1990)

**второй международной конференции "Химия и  
Биологическая Активность Кислород- и  
Серусодержащих Гетероциклов".  
14–17 октября, 2003, Москва**

*Dear Colleagues,*

*Advances in science and technology play the dual role of driving economic growth of nations and bringing all the nations of the world closer together. International meetings, such as this one, are not only crucial to these advances, but also to fostering mutually beneficial links, understanding and collaboration between scientists of many countries. In that optimistic spirit, I welcome all of the participants of this Second International Conference on Heterocycles in Moscow. It is my hope that each of you will come away from this meeting with new knowledge, new inspiration and a sense of excitement for your own research plans. I have confidence that this generation of chemists will by continued study and discovery add immensely to the power and value of the chemical sciences.*

*I wish all of you much success and pleasure in your chemical careers. It is through your efforts and those of generations to follow that this world will become a much better place for all of us in the future.*

*E.J. Corey  
Research Professor of Chemistry  
Harvard University  
Nobel Laureate, 1990*

---





**Приветственное письмо от профессора  
Реджи Нойори (Ryuji Noyori),**  
Университет Нагойи, Япония  
(Нобелевский лауреат, Химия, 2001)

**второй международной конференции "Химия и  
Биологическая Активность Кислород- и  
Серусодержащих Гетероциклов".  
14–17 октября, 2003, Москва**

*Ladies and Gentlemen,*

*First of all, please accept my heartfelt congratulations on the great success of the Second International Conference on Chemistry and Biological Activity of Oxygen- and Sulfur-Containing Heterocycles. I do believe that this success is due to the support science receives from the President of the Russian Federation, the outstanding contributions by the eminent members of the Russian Academy of Sciences as well as the sustained efforts of the Organizing Committee.*

*I am delighted to be awarded the most prestigious Gold Medal from the Scientific Partnership Foundation headed by Professor Victor Kartsev. I also feel highly privileged to share such a marvelous occasion with Professor Rolf Huisgen from Germany and Professor Henk C. van der Place from The Netherlands, for whom I have had the utmost respect for many years.*

*Chemistry is beyond the science of mere observation or understanding of Nature. It is creative and productive. We chemists are very proud of our ability to create high values from almost nothing on the basis of accumulated scientific knowledge. Our health and daily life rely largely on various man-made substances produced by multi-step chemical conversions of petroleum- or biomass-based feedstocks. Heterocyclic chemistry is playing a key role in the development of effective biologically active compounds. In fact, there are already a range of industrial processes for the synthesis of pharmaceutical drugs and agrochemicals using the knowledge of this important scientific realm.*

*It is obvious that synthetic chemists have greatly enhanced the quality of life worldwide. Our activities in the 21st century, however, should be more creative and dynamic. Furthering understanding of precise biological mechanisms by synthetic chemists will lead to the discovery of rational, more effective pharmaceuticals in the post-genome era. Our deep insight into applied physics must lead to invention of a range of molecule-based advanced materials as well. Toward this goal, interdisciplinary and international cooperations are crucial. Our efforts are further to be directed toward solving a whole range of existing, or even unforeseen, social and global issues associated*

---

*with health, materials, food, energy, and the environment among others. I hope that this conference will point towards future developments of very significant potential.*

*Thank you very much.*

A handwritten signature in black ink, reading "R. Noyori". The letters are fluid and connected, with a prominent "R" and "N".

*R. Noyori  
Professor of Chemistry  
Nagoya University  
Nobel Laureate, 2001*

## Оглавление

### Пленарные доклады

**Адекенов С.М., Кулыясов А.Т.**

Сесквитерпеноиды в синтезе производных по лактонному циклу..... 15

**Attanasi O.A.**

Sulphur-containing heterocycles from 1,2-diaza-1,3-butadienes..... 16

**Беленький Л.И.**

Некоторые аспекты препаративной химии стабильных  
2*H*-тиофениевых ионов ..... 21

**Воронков М.Г., Шагун Л.Г., Ермолюк Л.П.**

1-Галоген-2-органилэтан-2-тионы и 1-галоген-  
2-органилэтан-2,2-дитиолы – прекурсоры гетероциклических систем ..... 22

**Граник В.Г.**

Кислород- и серусодержащие гетероциклические соединения – доноры  
оксида азота и ингибиторы NO-синтаз ..... 30

**Dearden J.C., Netzeva T.I.**

QSAR prediction of environmental toxicity of oxygen- and  
sulphur-containing heterocycles..... 43

**Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б., Зябрев В.С.**

Новые достижения в химии функциональных производных оксазола..... 58

**Зефилов Н.С., Палюлин В.А.**

Компьютерные подходы к конструированию лекарств ..... 73

**Карцев В.Г.**

"Неприродные" природные гетероциклы. Химия и биологическая активность  
необычных кислород- и серусодержащих вторичных метаболитов ..... 75

**Лозинский М.О., Шелякин В.В., Демченко А.М., Шиванюк А.Ф.**

Новые аспекты в химии O-, S-, N-содержащих гетероциклов..... 77

**Преображенская М.Н.**

Антибактериальные гликопептидные антибиотики, построенные  
на основе азот- и кислородсодержащих макроциклов ..... 79

**Saxena A.K.**

3D-QSAR studies on 5,6-diarylimidazo(2,1-*b*)thiazole:  
Selective COX-2 inhibitors ..... 84

<b>Сосновских В.Я., Усачев Б.И.</b> Взаимодействие 2-трифторметилхромонов с алкилмеркаптоацетатами – новая редокс-реакция с широкими синтетическими возможностями.....	95
<b>Толстикова Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Сорокина И.В., Чернов С.В., Харитонов Ю.В.</b> Биологически активные высшие фуранотерпеноиды и их производные .....	104
<b>Трофимов Б.А.</b> Пирролкарбодитиоаты: Синтез и применение в дизайне сложных гетероциклических систем .....	119
<b>Florio S., Capriati V., Degennaro L., Luisi R., Perna F.</b> Novel oxazoline-mediated syntheses of heterocycles .....	136
<b>Хиля В.П., Ищенко В.В.</b> Функционально-модифицированные флавоноиды, изофлавоноиды, кумарины и гетероциклические системы на их основе .....	142
<b>Чупахин О.Н., Салоутин В.И., Бургарт Я.В.</b> Синтез и трансформации фторсодержащих хромонов .....	144
<b>Устные доклады</b>	
<b>Абашев Г.Г., Шкляева Е.В., Лебедев К.Ю.</b> Новые фторсодержащие и функционально замещенные тетратиофульвалены ...	157
<b>Ахмеджанова В.И., Олливиер Э., Ангенот Л., Балансард Г., Шахидоятов Х.М.</b> Лигнаны, пирано- и фуранохинолины <i>Haplophyllum perforatum</i> и их биологическая активность .....	161
<b>Ахрем А.А., Гулякевич О.В., Михальчук А.Л.</b> Таутомерия и реакционная способность гетероциклических $\beta, \beta'$ -трикарбонильных соединений и их анионов.....	166
<b>Basak S.C., Mills D.</b> Modeling of aryl hydrocarbon ( <i>Ah</i> ) receptor binding affinity for dibenzofurans using the Hierarchical Quantitative Structure–Activity Relationship (Hi-QSAR) approach .....	174
<b>Берестовицкая В.М., Ефремова И.Е.</b> Новые полифункциональные системы на основе нитросодержащих тиолен- и тиофен-1,1-диоксидов .....	180
<b>Боздырева К.С., Степанов Д.К., Масливец А.Н.</b> Использование 3,2,1-бензоксатиазин-2,4-дионов в синтезе гетероциклических соединений.....	185

<b>Бутин А.В., Дмитриев А.С., Гутнов А.В., Абаев В.Т.</b> Фуран в синтезе производных изохромона .....	189
<b>Василевский С.Ф., Мшвидобадзе Е.В., Найт Д.В.</b> Сравнительное изучение гетероциклизации <i>o</i> -ацетилениларил- и <i>виц</i> -ацетиленилпиразолилкарбоновых и -гидроксамовых кислот.....	193
<b>Вейнберг Г., Ворона М., Шестакова И., Канепе И., Лукевиц Э.</b> Синтез и биологическая активность β-лактамов – ингибиторов протеаз .....	200
<b>Великородов А.В.</b> Карбаматы и их производные в реакциях синтеза кислородсодержащих азаетероциклов .....	206
<b>Визер С.А., Ержанов К.Б.</b> Синтез гетероциклов каталитической внутримолекулярной циклизацией и карбонилированием ацетиленовых соединений.....	209
<b>Vicini P., Geronikaki A., Incerti M.</b> Aminoderivatives of benzothiazole/benzoisothiazole heterocycles as intermediates in the synthesis of novel therapeutic agents .....	211
<b>Воловенко Ю.М., Хиля О.В., Воловненко Т.А.</b> 2-Гетарил-2-(тетрагидро-2-фуранилиден)ацетонитрилы – новые полифункциональные реагенты.....	217
<b>Галяутдинов И.В., Васькина Н.А., Одинокоев В.Н.</b> Неожиданные трансформации 20-гидроксиэкдизона и его ацетонидов с образованием оксетанового цикла .....	222
<b>Горностаев Л.М., Лаврикова Т.И., Арнольд Е.В., Подвязный О.В.</b> Способы функционализации производных антрахинона аминоалкиламинами...	225
<b>Грандберг И.И., Нам Н.Л.</b> Конденсированные системы на базе amino- и оксипиразолов и β-дикарбонильных соединений .....	228
<b>Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П.</b> Синтез конденсированных серусодержащих гетероциклов на основе частично гидрированных пиридинов и хинолинов .....	230
<b>Dyatkin A.V., Matthews J.M., Evangelisto M., Gauthier D., Hecker L.R., Hlasta D.J., Hoekstra W.J., Poulter B.L., Maryanoff B.E.</b> Synthesis, resolution, and absolute configuration of novel tricyclic benzodiazepines .....	237
<b>Дяченко В.Д., Ткачев Р.П.</b> Активированные алкоксиэтилены в синтезе биологически активных производных пиридина и хинолина .....	241

<b>Ержанов К.Б., Курманкулов Н.Б., Батырбекова А.Б.</b> Циклизация пропаргильных соединений.....	242
<b>Журавель И.А., Карасёв А.А., Коваленко С.Н., Черных В.П.</b> Химия азакумаринов.....	244
<b>Па Н.</b> Polarized ketene dithioacetals as versatile building blocks for S-containing heterocycles: A new quinoline synthesis .....	246
<b>Кайгородова Е.А.</b> 6-Метил-3,4-диоксо-1 <i>H</i> -фууро[3,4- <i>c</i> ]пиридин – синтетический аналог алкалоида <i>serpegin</i> .....	255
<b>Камалов Г.Л., Котляр С.А., Григораш Р.Я., Ткачук В.В., Чуприн Г.Н., Шишкин О.В., Конуп И.П., Конуп Л.А.</b> Симметричные и несимметричные дибензокраун-эферы, их производные, изомеры и нециклические аналоги. Синтез, структура, свойства .....	260
<b>Kamat S.P., D'Souza A.M., Paknikar S.K., Dev V., Beauchamp P.S.</b> Biogenetic-type synthesis of (+)-cymbodiacetal, a constituent of <i>Cymbopogon martini</i> .....	268
<b>Карцев В.Г., Лакеев С.Н., Майданова И.О., Галин Ф.З., Толстикова Г.А.</b> Илиды серы в синтезе гетероциклических соединений .....	274
<b>Кислый В.В., Демченко А.М., Квачева З.Б., Лозинский М.О.</b> Производные [1,3,4]тиадиазоло[2,3- <i>c</i> ][1,2,4]триазина – новый класс противовирусных препаратов .....	281
<b>Коваленко С.Н., Черных В.П., Журавель И.А., Карасев А.А.</b> Синтез и реакционная способность азакумаринов .....	286
<b>Козьминых В.О., Козьминых Е.Н.</b> Ацилпировиноградные кислоты в синтезе кислород- и серусодержащих гетероциклических соединений .....	294
<b>Костяновский Р.Г.</b> Сага о дилактонах Н.Д. Зелинского .....	295
<b>Краснов К.А.</b> Барбитуровые кислоты в синтезе новых гетероциклических систем 2. Синтез производных пиримидина, аннелированных кислородными и серусодержащими гетероциклами.....	306
<b>Краюшкин М.М.</b> Синтез 1,2-дигетарилэтенов и их тиенильных предшественников .....	308

<b>Кривенько А.П., Николаева Т.Г., Бугаев А.А., Голиков А.Г.</b> Фурфуридиленарилиденцикланоны. Реакции с азотсодержащими нуклеофильными реагентами с сохранением и раскрытием фуранового цикла.....	315
<b>Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Чирва В.Я., Григораш Р.Я., Котляр С.А., Камалов Г.Л.</b> Краун-эфиры как катализаторы синтеза О- и S-гликозидов N-ацетилглюкозамина .....	319
<b>Лавренов С.Н., Королев А.М., Турчин К.Ф., Преображенская М.Н.</b> Стере- и региоселективные реакции присоединения 2- и 3-гидроксиметилндолов к аскорбиновой и дегидроаскорбиновой кислотам.....	324
<b>Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Мирскова А.Н.</b> Гетероциклические соединения на основе хлор-, бромвинилкетонсв.....	328
<b>Лесык Р.Б., Зименковский Б.С.</b> Поиск биологически активных соединений среди функциональных производных 4-тиазолидонов .....	329
<b>Мамедов В.А., Хамаматс Х., Губайдуллин А.Т., Комияма Т., Литвинов И.А., Цубой С.</b> Взаимодействие замещенных бензальдегидов с дихлорацетатами в условиях реакции Дарзана, как эффективный метод в синтезе кислородсодержащих гетероциклов.....	337
<b>Масливец А.Н., Лисовенко Н.Ю., Востров Е.С., Андраковский М.В., Новиков А.А.</b> Синтез и химическое поведение 4,5-дизамещенных 2,3-дигидро-2,3-фурандиононсв .....	341
<b>Миронов В.Ф., Штырлина А.А., Вараксина Е.Н.</b> Реакция Р,Р,Р-тригалогенбензо[ <i>d</i> ]-1,3,2-диоксафосфолов с монозамещенными ацетиленами как новый метод синтеза бензо[ <i>e</i> ]-1,2-оксафосфоринсв – Р-аналогсв природного гетероцикла кумарина .....	343
<b>Назруллаев С.С., Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Ахмедходжаева Х.С., Саидходжаев А.И.</b> Эстрогенная активность терпеноидсв растений рода <i>Ferula</i> .....	351
<b>Neilands O.</b> 1,3-Dithiolo[4,5- <i>d</i> ]pyrimidines: Synthesis and properties .....	357
<b>Некрасов Д.Д.</b> Синтез и химические свойства оксазолидин-4,5-диононсв .....	365
<b>Никитченко В.М., Горобец Н.Ю., Борисов А.В., Коваленко С.Н., Силин А.В., Чуев В.П.</b> Превращения производных кумарина как метод построения новых гетероциклических систем .....	366

<b>Оганисян А.Ш., Оганисян Арт.Ш., Норавян А.С.</b> Синтез тиотиено[2,3- <i>d</i> ]пиримидинов, конденсированных с шестичленными гетероциклами .....	370
<b>Павлов П.Т., Шкляев Ю.В.</b> Синтез и некоторые превращения тиофенов Гевальда.....	375
<b>Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Джагацпанян И.А., Арзанунц Э.М.</b> Синтез, превращения и некоторые нейротропные свойства 2-фурилзамещенных конденсированных тиено[2,3- <i>в</i> ]пиридинов .....	382
<b>Пивоваренко В.Г.</b> Многоканальные флуоресцентные зонды на основе 3-гидроксифлавонов: дизайн, синтез и применение .....	385
<b>Рындина С.А., Кадушкин А.В., Граник В.Г.</b> Пиримидиновая циклизация на основе 3-аминопроизводных тиофена и пиррола .....	392
<b>Салахутдинов Н.Ф.</b> Синтез кислородсодержащих гетероциклов из терпеноидов на алюмосиликатных катализаторах .....	393
<b>Сиракян С.Н., Пароникян Е.Г., Норавян А.С.</b> Новые замещенные производные конденсированных пиримидинов .....	398
<b>Суздаев К.Ф.</b> Реакции 4 <i>H</i> -пиранов с электрофилами и превращения полученных продуктов .....	402
<b>Сыров В.Н., Хушбакова З.А., Набиев А.Н., Саатов З.</b> Иридоидные гликозиды, взаимосвязь структуры и защитного действия на функциональное состояние печени в условиях ее токсического поражения. Перспективы использования в медицине.....	412
<b>Толкунов С.В.</b> Синтез, химические свойства и биологическая активность бензотиено[2,3- <i>с</i> ]пиридинов и бензофуоро[2,3- <i>с</i> ]пиридинов.....	415
<b>Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Шульц Э.Э., Лазарева Д.Н.</b> Фармакологические свойства циклических сульфонов различных структурных типов .....	416
<b>Тришин Ю.Г., Коновалова И.В., Бурнаева Л.А., Наместников В.И., Бурангулова Р.Н., Ерофеева М.Р., Мингазова Б.Ф., Воробьев М.В., Докучаева И.С., Литвинов И.А., Бельский В.К.</b> Синтез новых кислородфосфорсодержащих гетероциклических соединений.....	421

<b>Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Нуркенов О.А.</b> Гетероциклические производные эфедриновых алкалоидов.....	429
<b>Фирсова О.В., Долгушина Т.С., Полукеев В.А., Ионнисян Е.М., Заводник В.Е., Сташ А.И., Бельский В.К., Галишев В.А.</b> Взаимодействие гетероциклических тион-тиолов с 1,3-диполярными реагентами.....	430
<b>Хачатрян Д.С., Матевосян К.Р., Казарян Ж.В., Уграк Б.И.</b> Синтезы и превращения серусодержащих 5- и 6-членных гетероциклов .....	436
<b>Хидырова Н.К., Нишанбаев С.З., Ходжаниязов Х.У., Кулиев З.А., Шахидоятов Х.М.</b> Кислородсодержащие гетероциклические соединения <i>Platanus orientalis</i> .....	439
<b>Ходжаниязов Х.У., Ураков Б.А., Шахидоятов Х.М.</b> 2-Оксо-, тиоксо-, аминопиримидиноны-4 и их аннелированные аналоги в реакциях О-, S-, Se-, N-алкилирования.....	442
<b>Черных В.П.</b> Дизайн, синтез и фармакологические исследования производных дикарбоновых кислот .....	451
<b>Шварцберг М.С., Иванчикова И.Д., Мжельская М.А.</b> Синтез кислород- и серусодержащих конденсированных гетероциклов на основе ацетиленовых производных хинонов .....	459
<b>Shelar A.R., Nilage N.P., Shelar M.A., Rashinkar G.S., Anbhule P.V., Waghmare R.A., Shabadi C.V., Adure A.S.</b> Semisynthetic penicillins .....	464
<b>Шестопалов А.М.</b> Синтез, структура и свойства замещенных 2-амино-4 <i>H</i> -пиранов.....	466
<b>Шихалиев Х.С., Медведева С.М., Лещева Е.В., Соловьев А.С.</b> Новые серусодержащие гетероциклические системы на основе 2,3-дитиоло[5,4- <i>c</i> ]хинолин-2-тионов.....	467
<b>Шкляев Ю.В.</b> Синтез и биологическая активность некоторых производных тиафена.....	472
<b>Шульц Э.Э., Вафина Г.Ф., Андреев Г.Н., Толстикова Г.А.</b> Реакция Дильса–Альдера 2-изопропенил-2-тиолен-1,1-диоксида в синтезе биологически активных полицикланов.....	478
<b>Ю В.К., Фомичева Е.Е., Мухашева Р.Д., Клепикова С.Г., Пралиев К.Д., Берлин К.Д.</b> Гетеро(тия-, окса-)циклы с N-алкоксиалкилпиперидиновым фрагментом .....	488

<b>Янченко В.А., Демченко А.М., Гурьева А.Н., Бухтиарова Т.А., Лозинский М.О.</b>	
Синтез и свойства производных [1,2,4]триазоло[3,4- <i>b</i> ][1,3,4]тиадиазина.....	492
<b>Авторский указатель.....</b>	<b>497–500</b>

---

---

# ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

---

---



## **Сесквитерпеноиды в синтезе производных по лактонному циклу**

Адекенов С.М., Кулыясов А.Т.

*Институт фитохимии МОН РК  
470032, Караганда, ул. Газалиева, 4*

В докладе "Сесквитерпеноиды в синтезе производных по лактонному циклу" рассматриваются методы химической модификации лактонного цикла сесквитерпеновых лактонов, а именно:

- синтеза производных на основе сесквитерпеновых лактонов с насыщенным лактонным циклом;
- реакции по  $\alpha,\beta$ -ненасыщенному  $\gamma$ -лактонному циклу;
- химическая модификация сесквитерпеновых  $\delta$ -лактонов.

На конкретных примерах модификации соединений данного класса с использованием наиболее типичных и часто используемых методов функционализации лактонного цикла расширены представления о химических свойствах сесквитерпеновых лактонов и при этом полученные данные позволяют изучить взаимосвязь "структура–активность". Рассмотрены аспекты хемо- и стереоселективности реакции на основе сесквитерпеновых лактонов в зависимости от условий проведения реакции и природы исходного вещества.

*Доклад сделан по материалам обзора, полный текст которого опубликован: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 7.*

# Sulphur-containing heterocycles from 1,2-diaza-1,3-butadienes

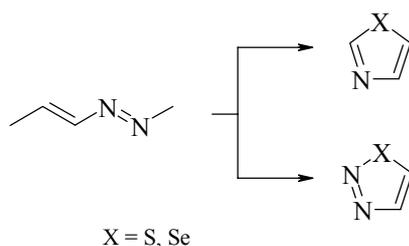
Attanasi O.A.

*Istituto di Chimica Organica, Università di Urbino,  
Piazza della Repubblica 13, Urbino, 61029 Italy  
tel.: +39 (0722) 2907, fax: +39 (0722) 2907, e-mail: attanasi@uniurb.it*

## Introduction

Substituted thiazole and 1,2,3-thiadiazole derivatives as well as their selenium analogs have been obtained from 1,2-diaza-1,3-butadienes by using various synthetic approaches in which these starting materials exhibit their eclectic aptitude to act as important tools in organic synthesis (see Scheme 1).

*Scheme 1*

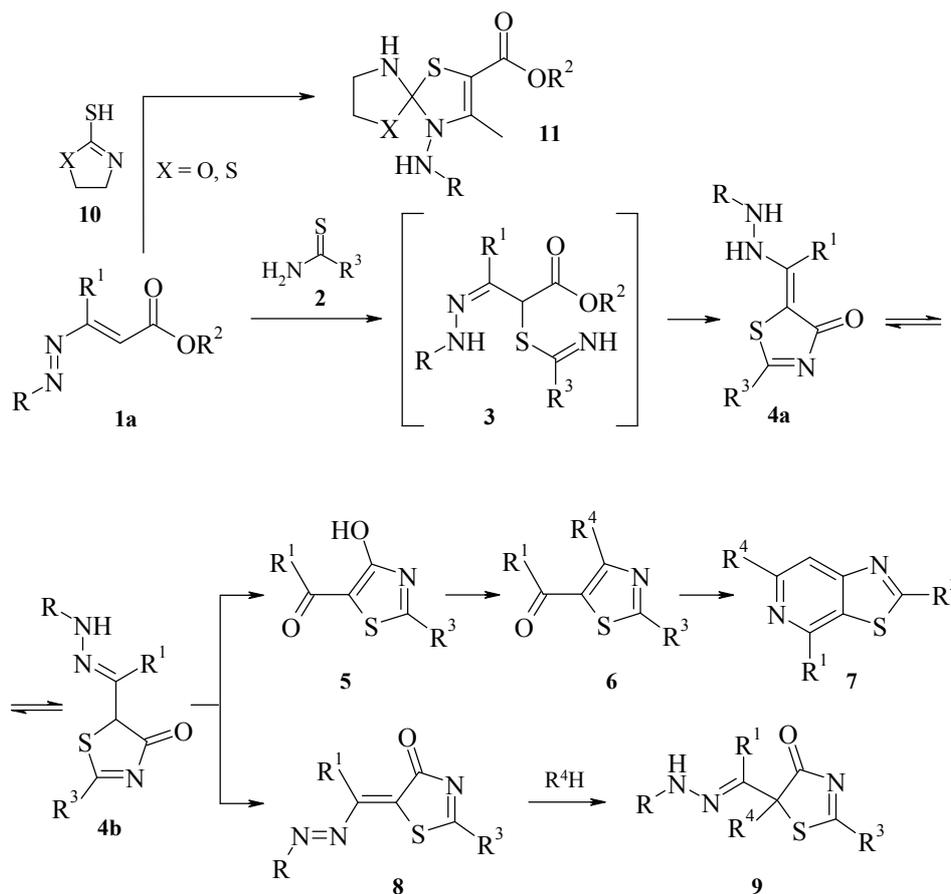


## 1. Synthesis of thiazole and selenazole derivatives

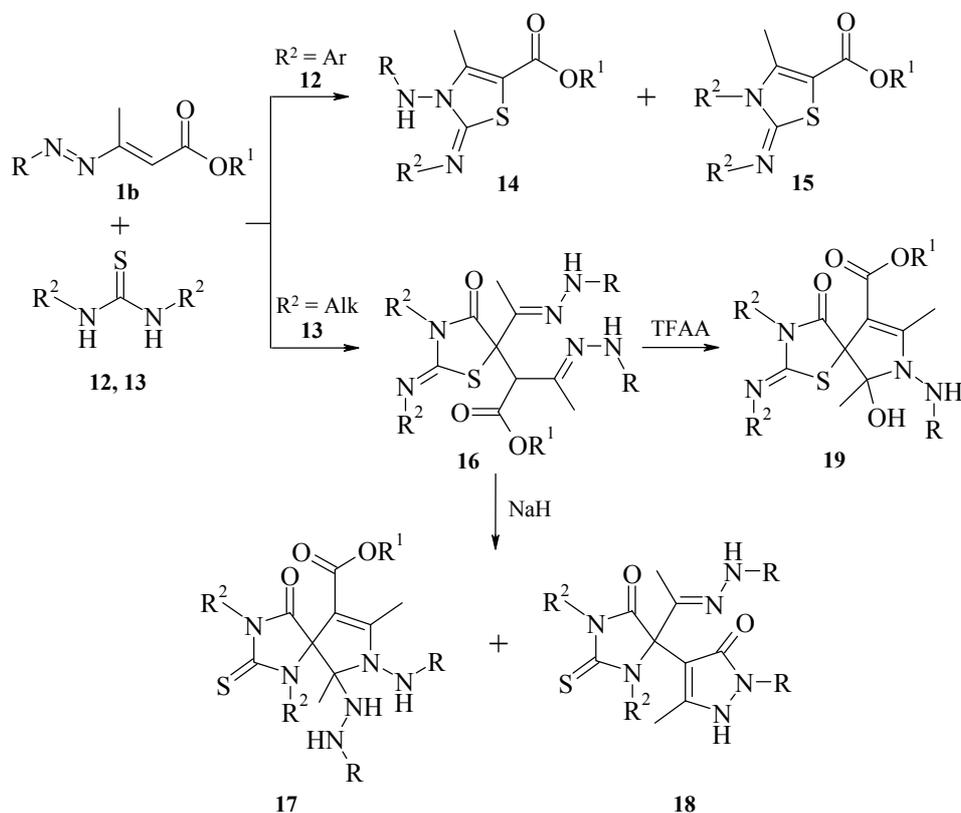
1,2-Diaza-1,3-butadienes **1a** easily react with thioamides or thioureas **2** [1]. Preliminary sulfur attack on a carbon atom giving intermediate 1,4-adduct **3** is followed by the imino attack on the ester group at the terminal carbon atom of the heterodiene system and results in the loss of an alcohol molecule. This attack leads to formation of thiazolinones **4** in hydrazino-hydrazono tautomeric equilibrium with the final product of 3+2 cyclization. Thiazolinones **4** have also been synthesized in the solid phase from polymer-bound 1,2-diaza-1,3-butadienes **1a** [2]. The mass spectra of thiazolinones **4** were studied in [3]. These products were converted into new hydroxyacetylthiazoles **5** by hydrolytic cleavage of the hydrazino-hydrazono side chain [4]. The mass spectra of hydroxyacetylthiazoles **5** were studied in [5]. In addition, hydroxyacetylthiazoles **5** may be used to synthesize various 4-substituted thiazoles **6** and fused pyridine-thiazole systems **7** [6, 7]. Thiazolinone 1,2-diaza-1,3-butadienes **8** have been prepared from hydrazino-hydrazono thiazolinones by bromination and dehydrobromination and added in the 1,4-fashion to various nucleophilic reagents to obtain respective  $\alpha$ -substituted hydrazones **9** [8]. 1,6-Dithia-4,9-diazaspiro[4,4]non-2-ene and 1-oxa-6-thia-4,9-diazaspiro[4,4]non-7-ene derivatives **11**

have been obtained by reaction of 1,2-diaza-1,3-butadienes **1a** with 2-mercapto-2-thiazoline or oxazolidine-2-thione **10**, respectively [9] (see Scheme 2).

Scheme 2

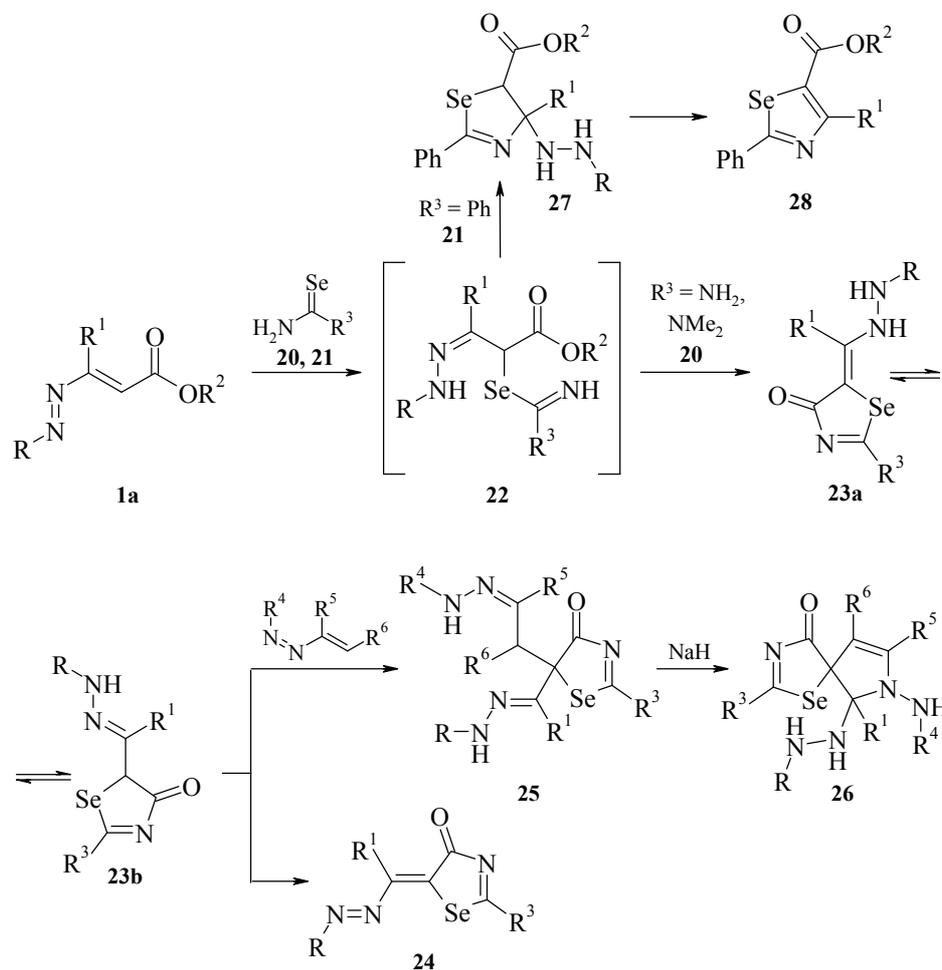


1,2-Diaza-1,3-butadienes **1b** were found to react with diaryl- (**12**) or dialkylthioureas (**13**) [10]. Treatment of some 1,2-diaza-1,3-butadienes **1b** with diarylthioureas **12** (taken in equimolar amounts) results in formation of two different iminothiazolines (**14**, **15**). Reaction of two equivalents of 1,2-diaza-1,3-butadienes **1b** with dialkylthioureas **13** yields complex iminothiazolidinones **16** that contain two different hydrazono side chains in position 5. Under basic conditions, these compounds give rise to spiroimidazolidine-pyrroline (**17**) and imidazolidine-pyrazoline (**18**) systems through complicated ring and side-chain rearrangements. Under acidic conditions, the same compounds lead to spirothiazolidine-pyrroline system **19** (see Scheme 3).



1,2-Diaza-1,3-butadienes **1a** react with selenoureas **20** or selenoamides **21** in another way compared to their sulfur analogs [11, 12]. After formation of usual intermediate 1,4-adduct **22**, selenoureas **20** tend to form hydrazino-hydrazono selenazolinones **23** upon intramolecular attack of the imino nitrogen at the ester group on the terminal carbon of the heterodiene system followed by the loss of an alcohol molecule and 3+2 cyclization similar to that of thioureas. In turn, hydrazino-hydrazono selenazolinones can be converted into selenazolinone azoalkenes by bromination and dehydrobromination of **24**. Selenazolinones **23** can be added to another molecule of 1,2-diaza-1,3-butadiene **1a**, thus affording corresponding 1,4-adduct **25** and then spiro selenazoline-pyrroline systems **26** by cyclization under basic conditions. Selenoamides **21** tend to form hydrazinoselenazolinones **27** upon intramolecular attack of the imino nitrogen at the hydrazone carbon and 3+2 cyclization different from that of selenazolinones and thiazolinones. Hydrazino-selenazolinones **27** give rise to selenazoles **28** upon oxidative loss of a hydrazine residue (see Scheme 4).

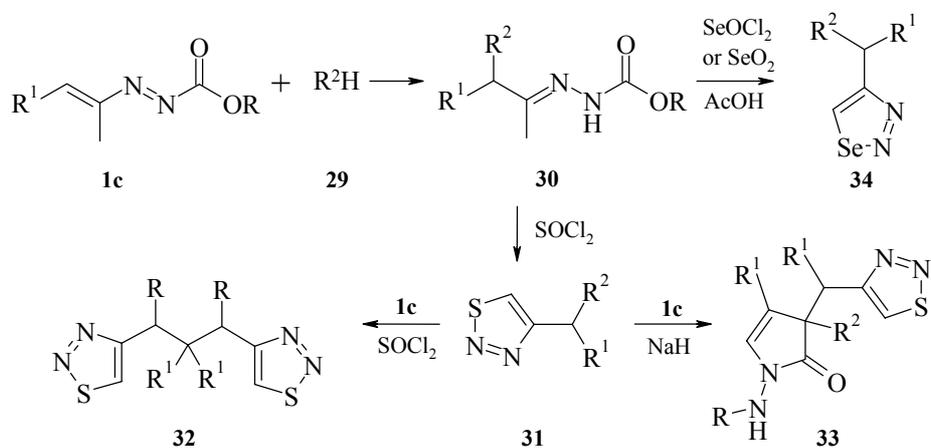
Scheme 4



### 1. Synthesis of 1,2,3-thiazole and 1,2,3-selenadiazole derivatives

$\alpha$ -Substituted hydrazones **30** (easily obtainable by 1,4-addition of various nucleophilic reagents **29** to the azo-ene system of 1,2-diaza-1,3-butadienes **1c**) readily produce 4-substituted 1,2,3-thiadiazoles **31** via the Hurd-Mori reaction. Thiadiazole-thiadiazole systems **32** are obtained upon addition of another 1,2-diaza-1,3-butadiene molecule **1c** followed by a new Hurd-Mori reaction. Thiadiazole-pyrrole systems **33** are prepared by addition of another 1,2-diaza-1,3-butadiene molecule **1c** followed by basic treatment.  $\alpha$ -Substituted hydrazones **30** lead to 1,2,3-selenadiazoles **34** through a modified Hurd-Mori reaction (see Scheme 5) [13, 14].

Scheme 5



## References

1. Attanasi O.A., De Crescentini L., Foresti E., Galarini R., Santeusanio S., Serra-Zanetti F., *Synthesis* **1995** 1397.
2. Attanasi O.A., De Crescentini L., Filippone P., Mantellini F., Tietze L.F., *Tetrahedron* **2001** 57 5855.
3. Attanasi O.A., Filippone P., Giorgi G., Salvini L., Santeusanio S., *J. Mass Spectrom.* **2002** 37 709.
4. Arcadi A., Attanasi O.A., De Crescentini L., Guidi B., Rossi E., Santeusanio S., *Gazz. Chim. Ital.* **1997** 127 609.
5. Attanasi O.A., Giorgi G., Guidi B., Salvini L., Santeusanio S., *J. Mass Spectrom.* **2002** 37 169.
6. Arcadi A., Attanasi O.A., Guidi B., Rossi E., Santeusanio S., *Chem. Lett.* **1999** 59.
7. Arcadi A., Attanasi O.A., Guidi B., Rossi E., Santeusanio S., *Eur. J. Org. Chem.* **1999** 3117.
8. Attanasi O.A., Filippone P., Guidi B., Perrulli F.R., Santeusanio S., *Heterocycles* **1999** 51 2423.
9. Arcadi A., Attanasi O.A., Guidi B., Rossi E., Santeusanio S., *Synlett* **2000** 1464.
10. Attanasi O.A., Filippone P., Foresti E., Guidi B., Santeusanio S., *Tetrahedron* **1999** 55 13423.
11. Attanasi O.A., Filippone P., Guidi B., Perrulli F.R., Santeusanio S., *Synlett* **2001** 144.
12. Attanasi O.A., Filippone P., Perrulli F.R., Santeusanio S., *Eur. J. Org. Chem.* **2002** 2323.
13. Attanasi O.A., De Crescentini L., Filippone P., Mantellini F., *Synlett* **2001** 557.
14. Attanasi O.A., De Crescentini L., Favi G., Filippone P., Giorgi G., Mantellini F., Santeusanio S., *J. Org. Chem.* **2002** 67 0000.

## Некоторые аспекты препаративной химии стабильных 2*H*-тиофениевых ионов

Беленький Л.И.

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН  
119991, Москва, Ленинский пр., 47*

Доклад обобщает результаты, полученные автором с сотрудниками, а также литературные данные по использованию стабильных 2*H*-тиофениевых ионов ( $\sigma$ -комплексов) в препаративной практике. Некоторые типовые методики предполагается включить в выходящий одновременно сборник препаративных методов.

Разработаны оригинальные методы генерации 2*H*-тиофениевых ионов:

1) действие  $\text{HCl-AlCl}_3$  на тиофеновые соединения в инертном растворителе и  
2) алкилирование тиофена алкилгалогенидами в присутствии эквимольного количества  $\text{AlCl}_3$ . Последняя методика позволяет ограничить алкилирование монозамещением и получить после депротонирования с препаративными выходами смесь 2- и 3-алкилтиофенов без примеси продуктов дизамещения. Во многих случаях образовавшиеся 2*H*-тиофениевые ионы стабильны в растворах при комнатной температуре в течение длительного времени (от нескольких часов до нескольких месяцев) и могут быть эффективно изучены с помощью спектроскопии ПМР.

Стабильность 2*H*-тиофениевых ионов зависит от природы и положения заместителей. Наиболее устойчивы  $\sigma$ -комплексы, генерируемые при протонировании тиофенов с электронодонорными заместителями в положениях 2 и 4. Стабильность 2,5-дизамещенных 2*H*-тиофениевых ионов существенно зависит от природы заместителя. Так, тиофен, 2-алкил-, 2,5-диалкил- и 2-алкил-5-(алкилтио)тиофены образуют стабильные катионы. Однако, 2*H*-тиофениевые ионы, генерируемые из 2,5-ди(алкилтио)- и 2,5-дигалогентиофенов, при температурах выше  $-30 \div -40^\circ\text{C}$  подвергаются диспропорционированию, которое было использовано для препаративного синтеза труднодоступных 2,4-ди(алкилтио)- и 2,4-дихлортиофенов. 2,5-Диалкил-2*H*-тиофениевые ионы достаточно стабильны при комнатной температуре. Их диспропорционирование, требующее более жестких условий, позволило разработать препаративные синтезы 2-*трет*-бутилтиофена, 2,4-диэтил- и 2,4-ди-*трет*-бутилтиофена из доступных смесей изомерных алкилтиофенов.

*Доклад сделан по материалам обзора, полный текст которого опубликован: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 25.*

# 1-Галоген-2-органилэтан-2-тионы и 1-галоген-2-органилэтан-2,2-дитиолы – прекурсоры гетероциклических систем

Воронков М.Г., Шагун Л.Г., Ермолюк Л.П.

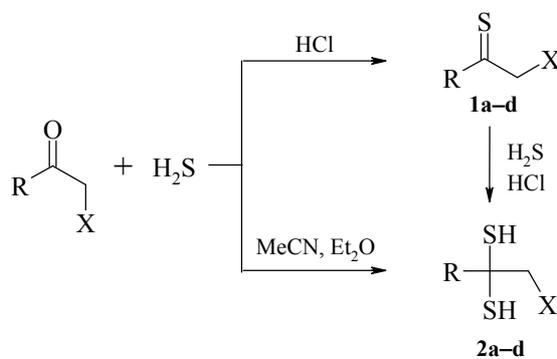
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН  
664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1

Серусодержащие гетероциклы занимают видное место в органической химии. Эти соединения нашли широкое применение в органическом синтезе, различных областях промышленности, медицины, сельского хозяйства.

В течение последних лет мы проводим систематические исследования 1-галоген-2-органилэтан-2-тионов и 1-галоген-2-органилэтан-2,2-дитиолов, ранее практически неизвестных [1, 2].

1-Галоген-2-органилэтан-2-тионы **1** и 1-галоген-2-органилэтан-2,2-дитиолы **2** впервые синтезированы нами низкотемпературным катализируемым хлористым водородом тионированием и тиогидратацией соответствующих кетонов (схема 1).

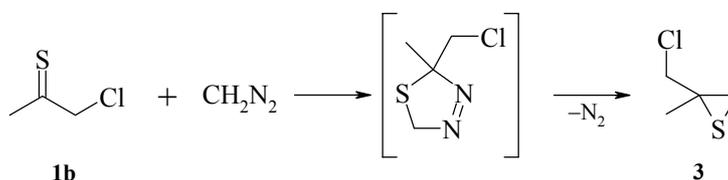
Схема 1



R = Me, *t*-Bu, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>, 2-(5-ClC<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S);  
X = F (**a**), Cl (**b**), Br (**c**), I (**d**)

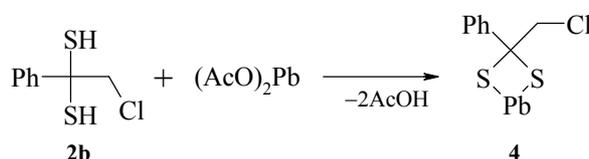
Многие химические превращения этих соединений приводят к образованию серусодержащих гетероциклов. Так, например, реакция хлорацетона **1b** (R = Me) с диазометаном приводит к производным тирана (схема 2). Ее интермедиатом является 2-метил-(2-хлорметил)-1,3,4-тиадиазолин, который мгновенно элиминирует азот, превращаясь в 2-метил-(2-хлорметил)тиран **3** [3].

Схема 2



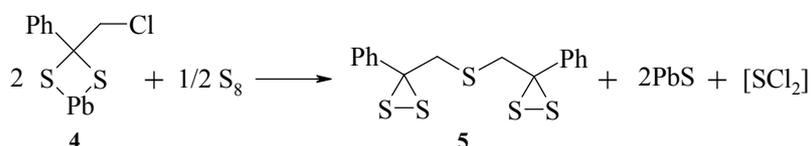
При взаимодействии дитиола **2b** с метанольным раствором ацетата свинца образуется 2-фенил-(2-хлорметил)-1,3-дитиа-4-плюмбоциклобутан **4** [4] (схема 3).

Схема 3

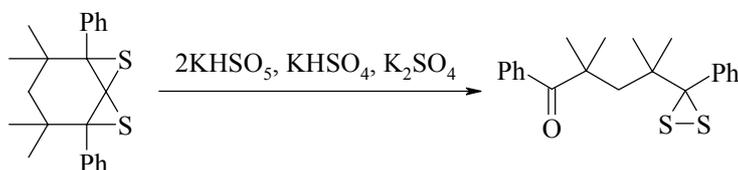


Последний легко реагирует с серой в ДМФА с образованием бис-(2-фенил-2-эпидитиоэтил)сульфида **5** (схема 4), в молекуле которого содержится два дитирановых цикла [5].

Схема 4



Первое стабильное производное дитириана было получено японскими исследователями в 1995 г. окислением бициклических дитиетанов пероксомоносульфатом калия [6].



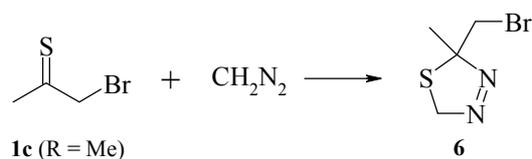
Также в Японии в 1999 г. было синтезировано второе стабильное производное дитириана взаимодействием S-оксидов диалкилткетонатов с реактивом Лавесона [7].



Попытка Сеннингом А. получить дитираны каталитическим *флеш*-гермолизом *гем*-дитиолов оказалась безуспешной [8].

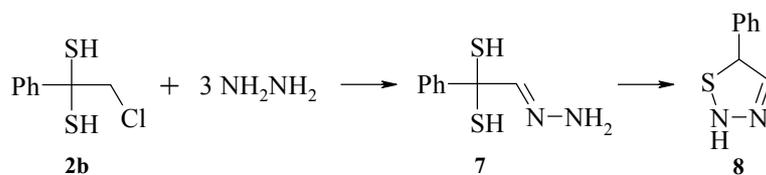
Тионы **1** и дитиолы **2** использованы нами для синтеза пятичленных гетероциклов, содержащих гетероатомы серы и азота. Так, легко протекающая реакция бромтиоацетона **1c** (R = Me) с диазометаном при  $-50^{\circ}\text{C}$  приводит к устойчивому 2-метил-2-бромметил-1,3,4-тиадиазолину **6** с выходом 82% [3] (схема 5).

Схема 5



Реакция гидразина с дитиолом **2b** в среде безводного эфира приводит к гидразону **7**, 2,2-димеркапто-2-фенилэтаноля, который далее циклизуется в 5-фенил-1,2,3-тиадиазолин **8** [9] (схема 6).

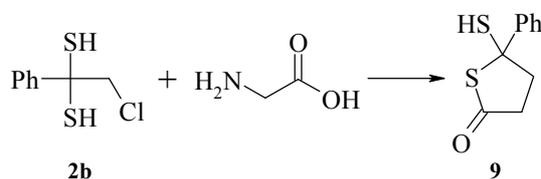
Схема 6



Промежуточное образование гидразона **7** зафиксировано методом ИК спектроскопии при проведении реакции в кювете спектрометра. При этом в ИК спектре сначала появляются полосы, отвечающие колебаниям  $\text{C}=\text{N}$  ( $1670\text{ см}^{-1}$ ) ациклического интермедиата **7**, находящегося в динамическом равновесии с образующимся конечным продуктом **8**. В дальнейшем полоса  $1670\text{ см}^{-1}$  исчезает, а интенсивность полосы  $1630\text{ см}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{N}$  циклического продукта **8**) значительно возрастает.

Взаимодействие *гем*-дитиола **2b** с глицином в мольном отношении 1 : 1 во влажном эфире в течение трех суток при  $25^{\circ}\text{C}$  неожиданно привело к 5-меркапто-5-фенилтиолан-2-ону **9** с выходом 78% [10] (схема 7).

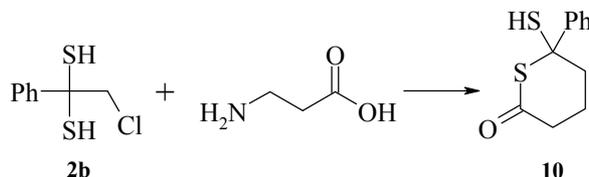
Схема 7



Тионы **1** и дитиолы **2** использованы нами как прекурсоры шестичленных гетероциклов, содержащих один, два, три и даже четыре эндоциклических атома серы (схемы 8–13).

Взаимодействие дитиола **2b** с  $\beta$ -аланином аналогично реакции с глицином привело к 6-меркапто-6-фенилтетрагидропиран-2-ону **10** с выходом 68% [10].

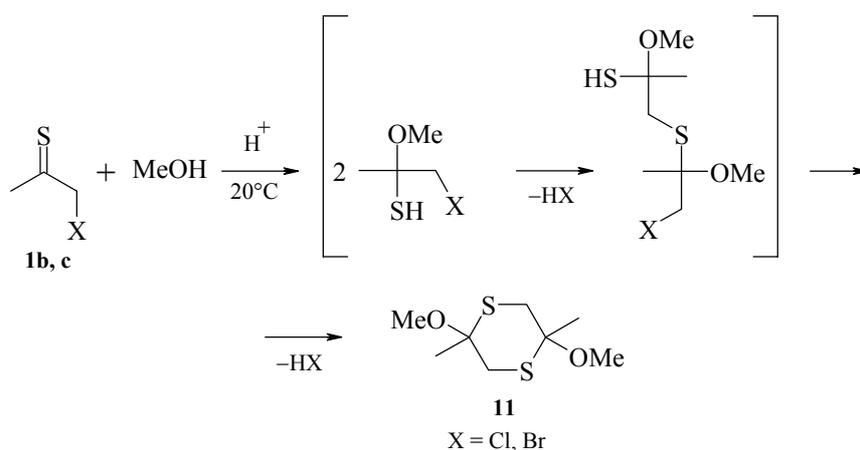
Схема 8



Таким образом, реакция *гем*-дитиолов с аминокислотами оказалась новым путем формирования тиолактонов.

Галогентионы **1** являются новыми перспективными синтонами для получения производных 1,4-дитиана. Так, в присутствии HCl при 20°C галогентиоацетоны **1b, c** быстро реагируют с метанолом, образуя *транс*-2,5-диметокси-2,5-диметил-1,4-дитиан **11** [11] (схема 9).

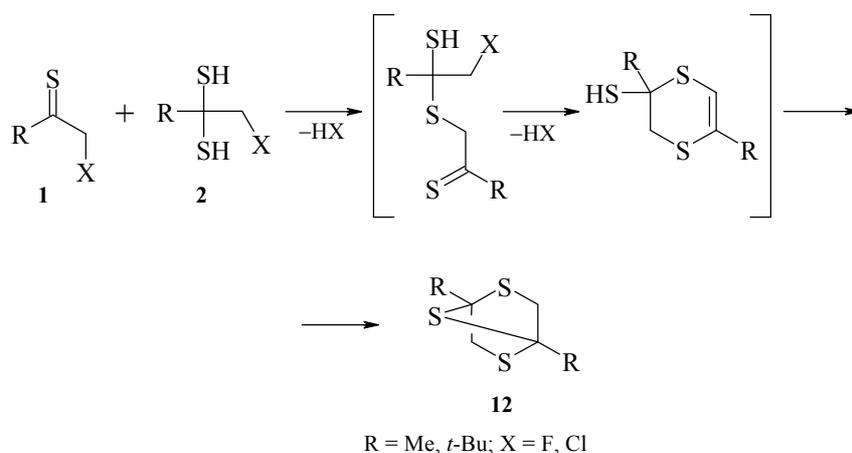
Схема 9



Реакция начинается с присоединения метанола к тиокарбонильной группе и завершается межмолекулярной конденсацией с выделением галогеноводорода. Строение образующегося дитиана **11** установлено методом РСА.

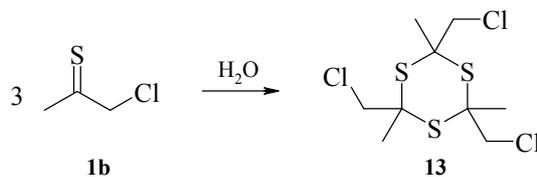
В отличие от метанола, высшие спирты (этанол, изопропанол и бутанол) реагируют с 1-галоген-2-органилэтан-2-тионами крайне медленно, тогда как последние легко реагируют с изоструктурными дитиолами **2**, образуя в конечном итоге 2,5-диалкил-2,5,7-тритианорборнаны **12** [1, 11] (схема 10).

Схема 10



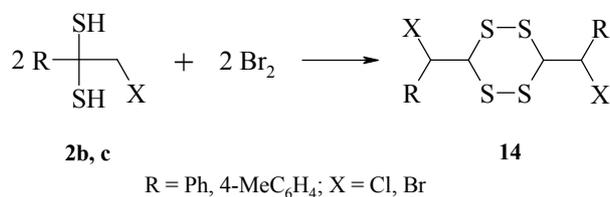
В контакте с водой хлортиоацетон **1b** тримеризуется [12] с образованием 2,4,6-триметил-2,4,6-трис(хлорметил)-1,3,5-тритиана **13** с количественным выходом (схема 11).

Схема 11



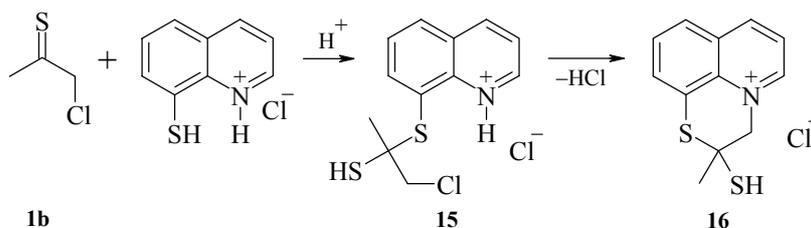
Дитиолы **2** являются также синтонами для получения тетратианов. Так, окисление дитиолов **2** бромом, иодом, элементарной серой, а также при УФ облучении приводит к *бис-гем*-замещенным-2,3,5,6-тетратианам **14** с выходом 50–90% [13] (схема 12).

Схема 12



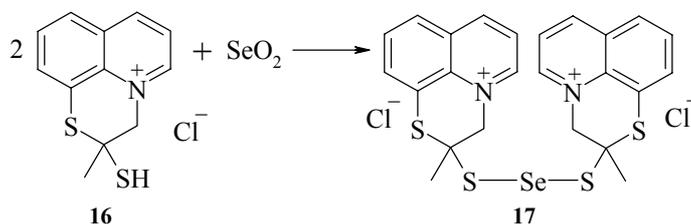
Нами разработан метод синтеза ранее неизвестных солей 1,4-тиазинохинолина, основанный на взаимодействии солей 8-меркаптохинолина с хлортиоацетонами в среде ДМФА (схема 13). Реакция начинается с присоединения тиола к тионной группе хлортиоацетона с образованием интермедиата **15**. Далее следует внутримолекулярное алкилирование хинолиниевго атома азота [14].

Схема 13



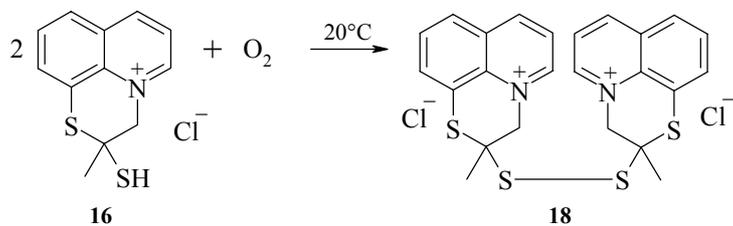
В специальном эксперименте интермедиат **15** выделен с выходом 33%. В растворе он быстро циклизуется в 2-меркапто-2-метилтетрагидро-1,4-тиазино-[2,3,3,4-*i,j*]хинолиний хлорид **16**. Галогениды растворимы в воде, легко меняют галоген-анион на перхлоратный (ClO<sub>4</sub>). При окислении диоксидом селена в среде метанола тиазинохинолиний хлорид **16** превращается в бистиоселенид **17** с количественным выходом (схема 14).

Схема 14



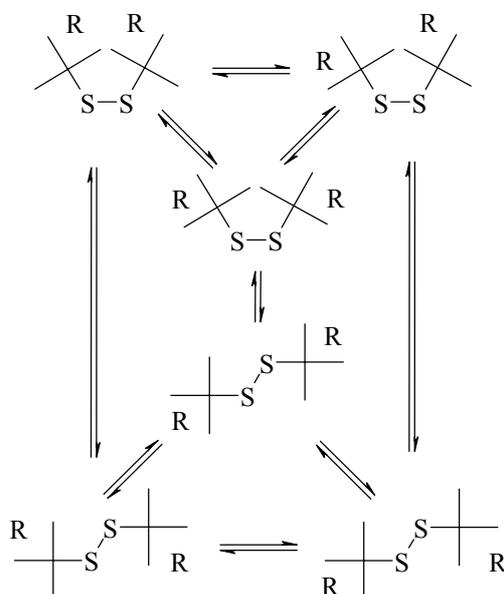
Окисление соединения **16** кислородом воздуха приводит к дисульфиду **18** (схема 15).

Схема 15



Его структура установлена методом PCA [14]. В отличие от рентгеноструктурных данных спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  соединения **18** указывают на существование в растворе  $CDCl_3$  нескольких спектроскопически различных конформеров. Это подтверждается данными квантовохимического анализа, указывающими на теоретическую возможность существования, по крайней мере, шести устойчивых конформационных состояний [15] (схема 16).

Схема 16



## Литература

1. Шагун Л.Г., Паперная Л.К., Воронков М.Г. и др., *ЖОрХ* **1999** 35 (3) 380.
2. Шагун Л.Г., Дорофеев И.А., Ермолюк Л.П. и др., *ЖОрХ* **2001** 37 (9) 1273.
3. Шагун Л.Г., Усов В.А., Воронков М.Г. и др., *ЖОрХ* **1989** 25 (4) 878.
4. Шагун Л.Г., Воронков М.Г., Сарапулова Г.И. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1997** (6) 1224.
5. Шагун Л.Г., Тимохина Л.В., Воронков М.Г. и др., *ЖОрХ* **1996** 32 (12) 1881.
6. Ishi A., Maruta T., Teramoto K., *et al.*, *Sulfur Lett.* **1995** 18 (5) 237.
7. Shimada K., Kodaki K., Aoyagi S., *et al.*, *Chem. Lett.* **1999** 695.
8. Senning A., *Angew. Chem.* **1979** (18) 941.
9. Шагун Л.Г., Ермолюк Л.П., Воронков М.Г. и др., *ЖОрХ* **2002**, в печати.
10. Шагун Л.Г., Сарапулова Г.И., Ермолюк Л.П. и др., *ХГС* **2001** (10) 1418.
11. Usov V., Shagun L., Belskii V., *et al.*, *Sulfur Lett.* **1992** 14 (2+3) 145.
12. Шагун Л.Г., Дабижа О.Н., Воронков М.Г. и др., *ЖОрХ* **2000** 70 (6) 983.
13. Шагун Л.Г., Ермолюк Л.П., Воронков М.Г. и др., *ЖОрХ* **2002**, в печати.
14. Usov V., Shagun L., Belskii V., *et al.*, *Sulfur Lett.* **1995** 18 (6) 281.
15. Шагун В.А., Шагун Л.Г., Усов В.А., *Изв. АН, Сер. хим.* **1995** (12) 2359.

## **Кислород- и серусодержащие гетероциклические соединения – доноры оксида азота и ингибиторы NO-синтаз**

Граник В.Г.

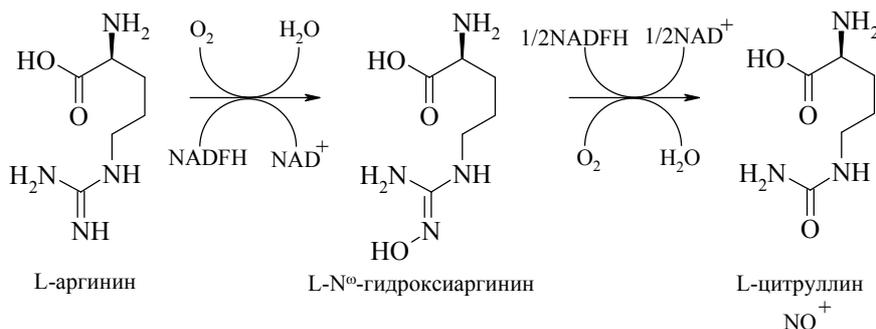
*Государственный Научный Центр по антибиотикам (ГНЦА)  
117105, Москва, ул. Нагатинская, 3а*

### **Введение**

В последние полтора десятилетия в биологии произошли события, повлекшие за собой фундаментальные изменения наших представлений о функционировании самых различных биологических систем. Было обнаружено, что оксид азота – NO, является одним из универсальных и необходимых регуляторов функций клеточного метаболизма [1–12]. Неожиданно оказалось, что газ, и газ токсичный, молекула которого является, к тому же, свободным радикалом, соединением короткоживущим и легко подвергающимся самым разнообразным химическим трансформациям, непрерывно ферментативно продуцируется в организме млекопитающих, оказывая ключевое воздействие на ряд физиологических и патофизиологических процессов. Оксид азота участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов, ингибирует агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках кровеносных сосудов, функционирует в центральной и вегетативной нервной системе, регулируя деятельность органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Существуют две стороны проблемы NO в организме млекопитающих. Первая – это образование NO в организме в недостаточных количествах, что приводит к ряду тяжелых последствий (сердечно-сосудистые, инфекционные, воспалительные заболевания, тромбозы, злокачественные опухоли, заболевания мочеполовой системы, мозговые повреждения при инсультах и др.). Другая, и не менее важная, сторона проблемы – продукция в организме избыточных количеств оксида азота. Из-за "вездесущей природы" NO, способного в результате простой диффузии проникать практически через любые биологические мембраны, слишком большой выброс этого медиатора приводит к целому ряду тяжелых патологических состояний. К таким болезням относятся септический шок (остро развивающийся, угрожающий жизни патологический процесс, обусловленный образованием очагов гнойного воспаления в органах и тканях), нейродегенеративные заболевания, различные воспалительные процессы. Поскольку хорошо известно, что генерация эндогенного NO в организме – результат окисления L-аргинина ферментами NO-синтазами, очевидно, что во избежание перепродукции этого соединения необходимо использование ингибиторов NOS.

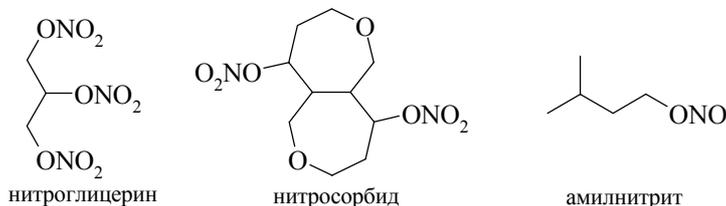
Целью настоящего сообщения является обобщение наиболее важных данных, касающихся NO-доноров и ингибиторов NO-синтаз в ряду кислород- и серусодержащих гетероциклов, с особым упором на результаты исследований последних лет.

Вполне естественно, что на первом этапе обсуждения целесообразно остановиться на том, что уже известно об источниках и путях образования оксида азота в живом организме. Общая схема биосинтеза NO достаточно хорошо проработана и выглядит следующим образом [1–5, 8, 9].



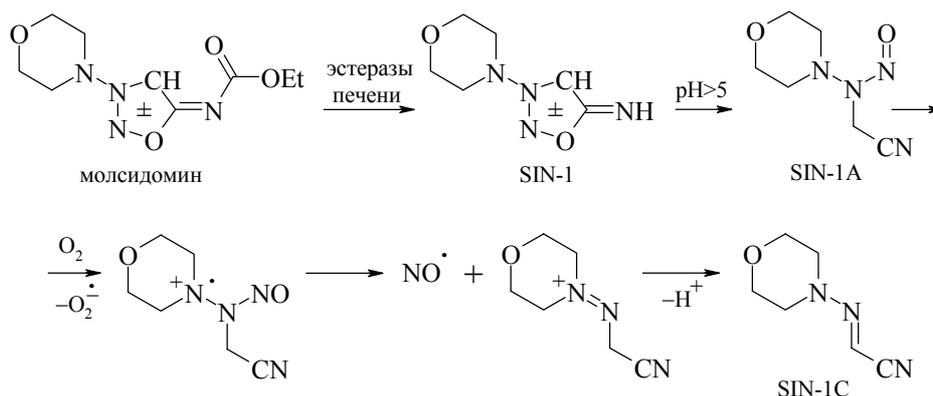
### Экзогенные доноры оксида азота [10, 11]

Итак, NO играет ключевую роль в контроле сосудистого тонуса, участвует в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза (гомеостаз – относительное динамическое постоянство внутренней среды – крови, лимфы, тканевой жидкости и устойчивость основных физиологических функций – кровообращения, дыхания, терморегуляции, обмена веществ и т.д. – организма), в регуляции дыхания, иммунитета и нейропередаточных механизмах, является цитотоксическим и цитостатическим агентом. Хотелось бы подчеркнуть, что в здравоохранении в настоящее время используется ряд лекарственных средств, активность которых обоснованно связывают с их способностью *in vivo* высвобождать оксид азота. Это, прежде всего, такие средства, как нитроглицерин, нитросорбид, амилнитрит, никорандил и др. – антиангинальные препараты (от латинского названия *angina pectoris* – грудная жаба), являющиеся представителями группы периферических вазодилататоров. К этой группе относят также такие известные доноры оксида азота, как натрия нитропруссид и молсидомин [6–9].





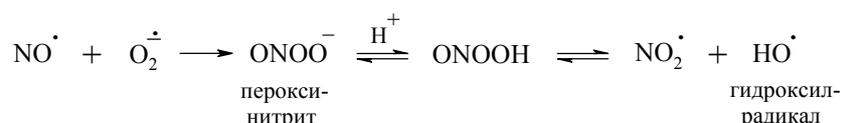
Среди соединений, относящихся к кислородсодержащим гетероциклам, рассмотрим, в первую очередь, производные сиднониминов. Сиднонимины – мезо-ионный класс гетероциклов, исследование производных которого показало их значительный потенциал, как доноров оксида азота [10, 11]. Разложение сиднониминов – процесс, сильно чувствительный к кислороду и свету и приводящий, наряду с оксидом азота, к супероксид анион-радикалу. В качестве одного из примеров, приведена схема метаболизма и деградации известного антиангинального препарата молсидомина, действие которого достоверно связано с его способностью высвобождать оксид азота.



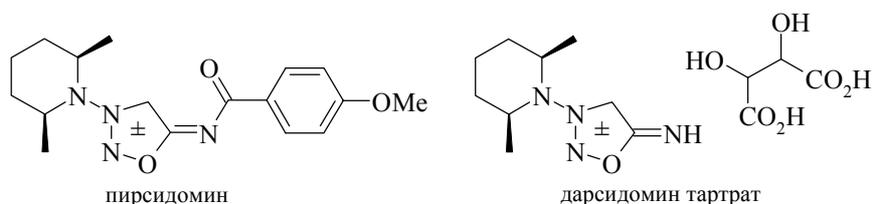
Установлено, что разложение SIN-1A (в отличие от SIN-1) – pH-независимый процесс и в эту стадию включен кислород. Более того, имеется корреляция между потреблением кислорода и образованием оксида азота в растворах SIN-1. SIN-1A является активатором растворимой гуанилат циклазы (рГЦ) и повышает внутриклеточную концентрацию циклического гуанозин монофосфата и, соответственно, его эффекты – вазодилатацию, ингибирование агрегации тромбоцитов, нейротрансмиссию, регуляцию иммунного ответа, которые типичны для доноров оксида азота. При трансформации молсидомина с выделением NO образуется супероксид-анион-радикал и по этой причине реализуются пероксинитрито-подобные эффекты SIN-1, такие как окисление липопротеинов низкой плотности, деградация дезоксирибозы, ингибирование глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы, цитотоксическое действие. Выше на схеме показано ферментативное разложение молсидомина. Возможна, однако, и не энзиматическая деградация препарата. Уже следы кислорода промотируют дальнейшие трансформации вплоть до образования N-морфолиноаминоацетонитрила (SIN-1C). Существенно, что облучение видимым

светом значительно ускоряет зависимое от наличия кислорода высвобождение оксида азота из SIN-1.

Как следует из схемы, в результате восстановления кислорода возникает супероксид-анион-радикал в стехиометрических количествах. Оксид азота реагирует с этим анион-радикалом со скоростью, контролируемой только диффузией с образованием пероксинитрита, который разлагается до высоко реакционноспособного гидроксильного радикала, инициирующего пероксидирование липопротеинов низкой плотности.

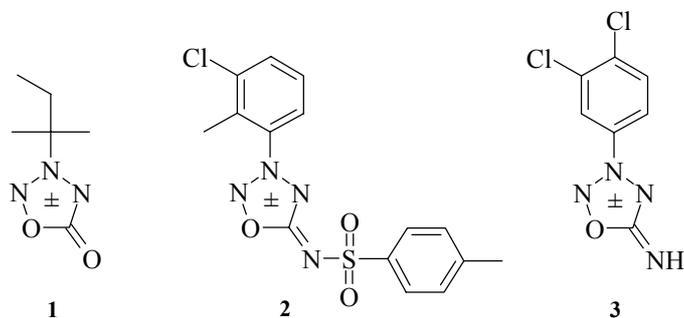


Известно, что многие сиднонимины обладают выраженной антигипертензивной активностью, которая, вообще говоря, характерна для доноров оксида азота. Укажем на несколько соединений ряда сиднониминов, привлекающих значительное внимание в связи с их высокой биологической активностью. Это – аналоги молсидомина, такие как пирсидомин, являющийся сильным сосудорасширяющим средством с высокой продолжительностью действия. Пирсидомин, так же как молсидомин, сначала метаболизируется в организме, а уже метаболиты являются донорами оксида азота. Главный метаболит пирсидомина – дарсидомин вызывает селективное расширение большой эпикардиальной коронарной артерии, оказывает противоишемическое действие и не индуцирует толерантности при длительном применении.

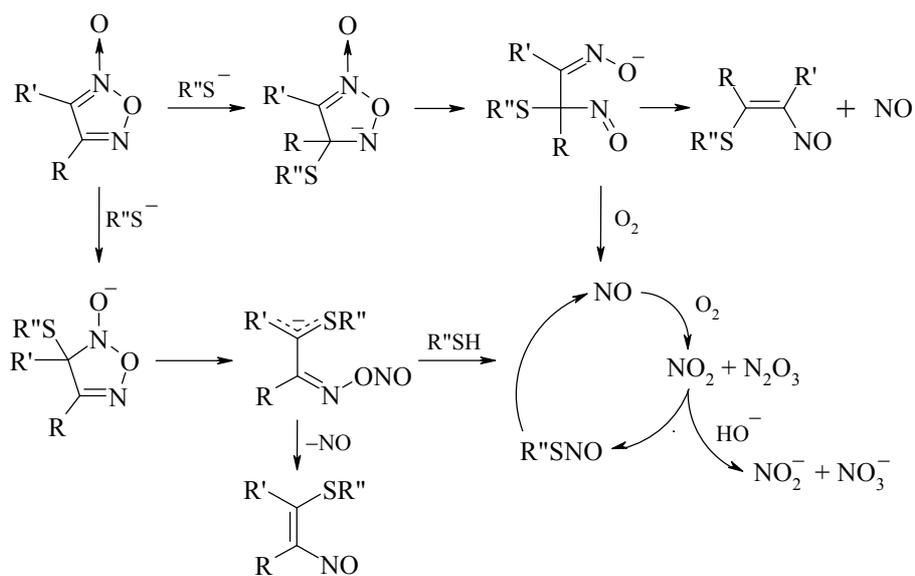


Ряд других производных сиднонимина, также являющихся донорами оксида азота фармакологически активны и являются антитромботическими агентами *in vivo*, благодаря NO-зависимой способности ингибировать агрегацию тромбоцитов.

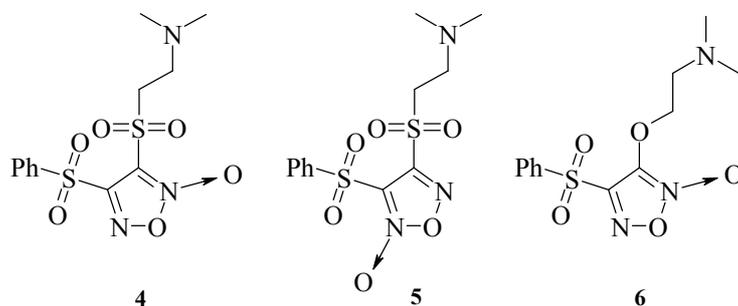
Подобно сиднониминам, производные других мезо-ионных соединений проявляют выраженные свойства доноров оксида азота и соответствующие биологические эффекты. Это – оксатриазолиевые производные 1–3, оказавшиеся весьма эффективными ингибиторами агрегации тромбоцитов, способные устойчиво снижать артериальное давление в модельных опытах на животных и проявляющие противоастматический эффект.



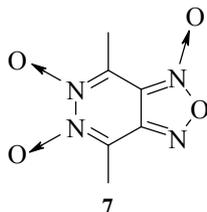
Еще один класс гетероциклических соединений, производные которого являются донорами оксида азота – это фуроксаны. Первым этапом деградации фуроксанов является атака тиолят-анионом по положениям 3 и (или) 4, приводящая к дезароматизации цикла, что обеспечивает возможность его раскрытия с последующим высвобождением оксида азота. Тиол-зависимое высвобождение NO из фуроксанов представлено на схеме.



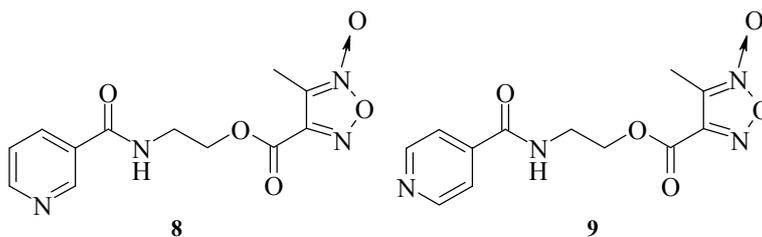
Как видно из схемы, фуроксаны мало стабильны по отношению к основаниям и нуклеофильным реагентам и разлагаются под действием тиолят-анионов. Производные **4–6** ингибируют спазмы сосудов, индуцированных норадреналином, превосходя по активности в этом отношении нитроглицерин, являются ингибиторами агрегации тромбоцитов, проявляют концентрационно-зависимую вазодилатирующую активность.



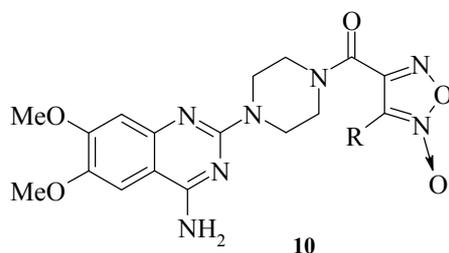
Применение фуросанопиридазина **7** приводит к значительному гипотензивному действию без развития толерантности. Показания к использованию – сердечно-сосудистые заболевания и гипертензия.



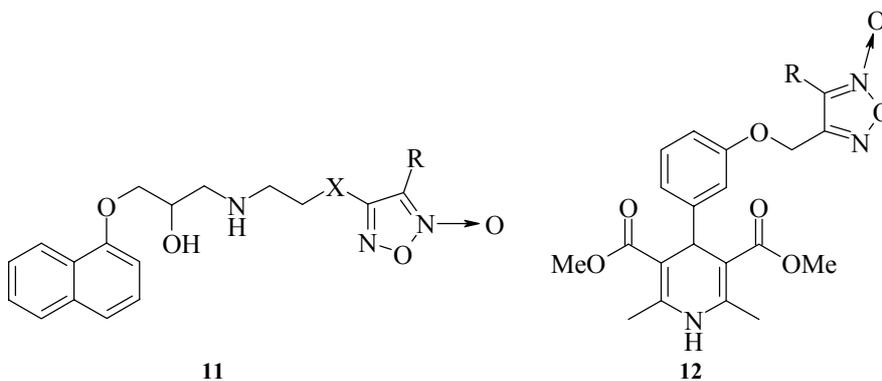
При исследовании "гибридных" производных, с NO-донорной фуросановой группой синтезирован ряд соединений, в которых в качестве базовых фрагментов выбран остаток никотинамида (и изоникотинамида), а терминальным заместителем является замещенный остаток фуросана **8, 9**.



Практически все полученные соединения вызывают заметную релаксацию сосудов. "Гибридные" соединения, содержащие в качестве фрагмента фуросановый цикл, созданы на основе целого ряда лекарственных препаратов, например известного антигипертензивного препарата –  $\alpha_1$ -адреноблокатора празозина. В синтезированном с такой целью соединении **10**  $\alpha$ -фуранилкарбонильная группа заменена на фуросанилкарбонильную.



Синтезированные "гибриды" проявляют различные фармакологические свойства. В одних случаях основной эффект связан с  $\alpha_1$ -адреноблокирующей активностью, в других – доминирует NO-вазодилатирующее действие. Для некоторых соединений типа **11** обнаружены оба хорошо сбалансированных вида активности, для других превалирует  $\beta$ -адреноблокирующая активность или зависимое от NO расширение сосудов.



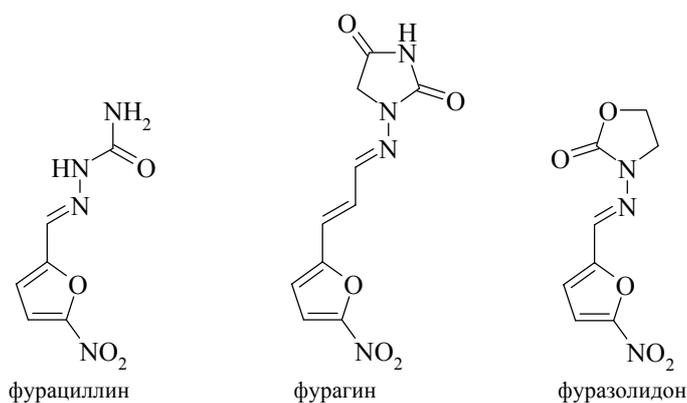
Другая группа "гибридных" соединений, содержащих в своей структуре фураноксанный цикл – производные 1,4-дигидропиридина, например, **12**. Такие соединения, сходные по структуре с нифедипином, проявляют и NO-подобную активность, и активность, свойственную для антагонистов кальция.

### Известные лекарственные препараты, способные генерировать оксид азота

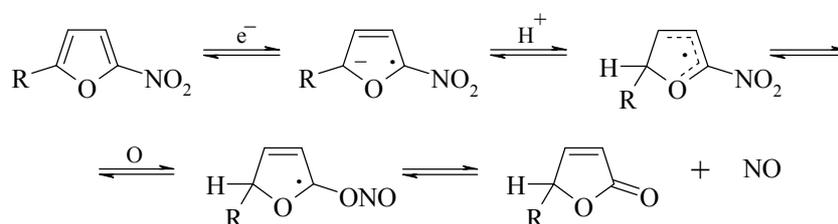
Уже обсуждалось, что целый ряд широко используемых в медицинской практике лекарств, таких как нитраты, являются, в сущности, пролекарствами, биологическое действие которых обусловлено их способностью высвобождать оксид азота *in vivo*. В настоящее время представляется критически необходимым вновь вернуться к механизмам действия тех лекарств, которые по своей структуре схожи с соединениями, способными генерировать оксид азота и оценить вклад этого феномена в их биологическое действие.

Первая группа препаратов, которая представляла интерес для изучения указанной проблемы – известные антимикробные средства нитрофуранового ряда.

Нитрофураны эффективны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Исследовано поведение в восстановительных условиях ряда лекарственных препаратов нитрофуранового ряда, таких как фурациллин, фурагин, фуразолидон.

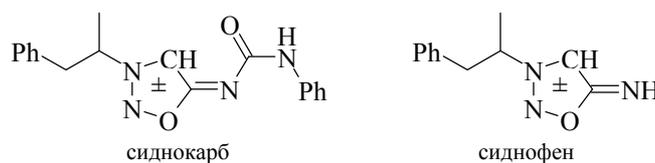


Показано, что при восстановлении производных нитрофурана наблюдается высвобождение оксида азота. В литературе имеются данные, что анион-радикалы, образующиеся при восстановлении 5-нитрофуранов, способны претерпевать нитро→нитроэфирную перегруппировку. Исходя из этого, предложен следующий механизм образования оксида азота при разложении лекарственных препаратов нитрофуранового ряда.



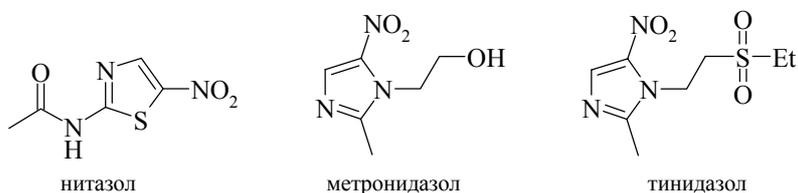
Нельзя исключать, что способность к генерации оксида азота рассматриваемыми препаратами является одной из причин их высокой антимикробной активности.

По аналогии с молсидомином, были рассмотрены пути вероятной биотрансформации психотропных лекарственных препаратов мезоионного строения – сиднофена и сиднокарба.



Механизмы действия этих соединений связывают с непрямым симпатомиметическим эффектом. Недавнее исследование гидролиза сиднокарба и сиднофена показало, что в окислительных условиях происходит образование оксида азота и потому, вероятно, высвобождение оксида азота в организме при применении этих препаратов. Установление вклада высвобождающегося NO в механизм психотропной активности сиднокарба и сиднофена требует специальных биохимических и фармакологических исследований.

Нитазол, также как метронидазол и тинидазол, обладает широким химиотерапевтическим спектром действия по отношению к анаэробным простейшим, а также и к анаэробным грамотрицательным и некоторым грамположительным бактериям. Показано, что нитазол высвобождает в щелочных условиях NO и активирует рГЦ.

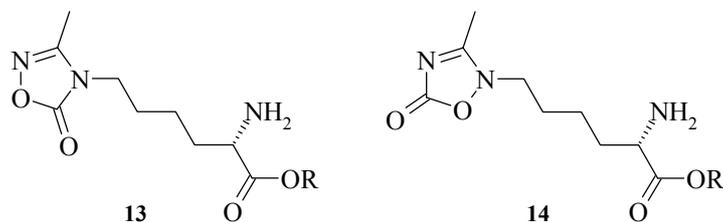


Как видно из приведенного материала, для различных лекарственных средств достоверно показано, что они *in vitro*, а многие и *in vivo*, высвобождают оксид азота. Выявление роли этого эффекта в их биологическом действии еще нуждается в серьезном исследовании.

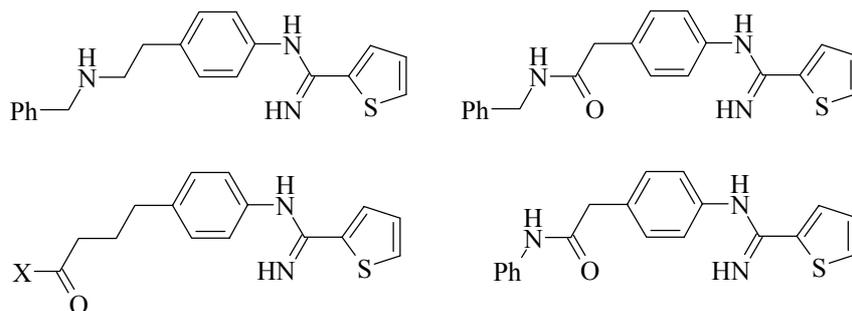
### Ингибиторы синтаз оксида азота (NOS) [12]

Из-за "вездесущей природы" оксида азота, способного в результате простой диффузии проникать практически через любые биологические мембраны, несоответственно большой выброс этого медиатора приводит к целому ряду различных, зачастую тяжелых, патологических состояний. Наиболее серьезная проблема поиска ингибиторов синтеза оксида азота в настоящее время связана с тем, что NO эндогенно образуется с участием целого семейства NOS, а распределение и свойства этих изоформ во многом определяют их функции. Отсюда остро необходим не просто поиск ингибиторов NOS, но изыскание веществ, селективно действующих на эти изоформы.

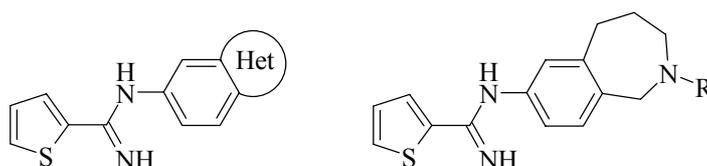
Оксадиазолы **13** и **14**, имеющие группировки, содержащие аминокислотный фрагмент, обнаруживают избирательную активность к индуцибельной NO синтазе.



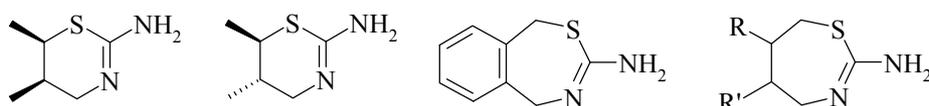
Целый ряд амидинов, имеющих в качестве заместителей тиенильные и арильные остатки, оказались селективными ингибиторами нейрональной NO-синтазы, основное назначение которых – лечение различных нейродегенеративных заболеваний. Полагают, что избыточная продукция оксида азота нейрональной изоформой фермента (*n*NOS) является одной из причин развития болезни Паркинсона.



Целый ряд амидинов различных типов проявляет свойства селективных ингибиторов *n*NOS.

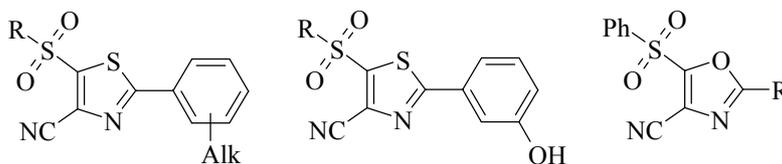


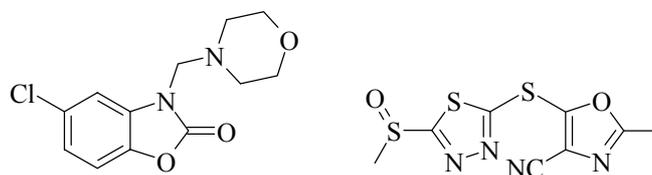
Описаны селективные ингибиторы *i*NOS.



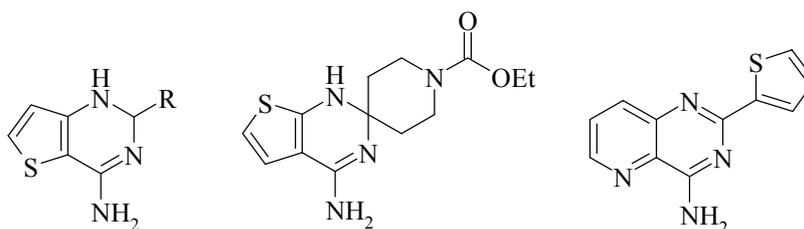
При воздействии ингибиторов на *n*NOS важно отсутствие эффекта, сопровождающегося резким снижением артериального давления. То же относится к *i*NOS.

К числу ингибиторов NO-синтаз относятся различные гетероциклические соединения, такие как селективный *i*NOS-ингибитор – 3-морфолинометил-5-хлороксазолон-2, сульфоны тиазольного, сульфоксид тиадиазольного и сульфон оксазольного ряда.

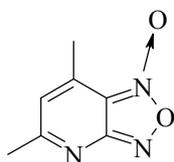




Конденсированные производные пиридина и пиридина являются избирательными блокаторами iNOS.



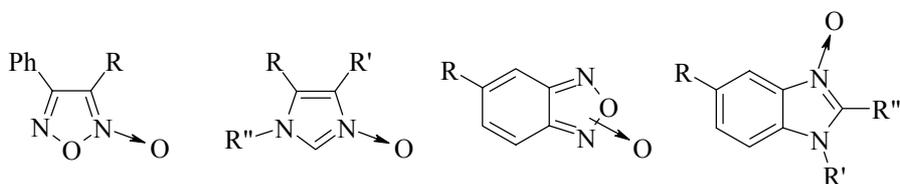
Несомненные трудности поиска лекарственных средств среди ингибиторов синтеза оксида азота диктуются огромным многообразием, часто совсем не родственных, функций этого медиатора. И понятно, что осознанное решение проблемы придет только в том случае, когда понимание механизма ферментативного окисления достигнет такого уровня, что станет возможным предсказывать структуры, тропные к той или иной изоформе. Впечатляющим примером является пиридофуроксан **15**, который по обычным представлениям должен быть NO-донором, а фактически является ингибитором индуцибельной NO-синтазы [13].



**15**

В данном докладе рассмотрены основные вопросы, связанные с генерацией экзогенного оксида азота в организме и ингибированием NOS. Обсуждение подходов к повышению количества NO в органах и тканях не дает полной картины без рассмотрения возможностей снижения его концентрации при избыточном высвобождении при различных патологических состояниях. В рамках одной статьи в наше время невозможно обобщить весь огромный материал, касающийся различных сторон биологического действия оксида азота. Нет сомнений, что исследование доноров оксида азота и ингибиторов ферментов, катализирующих образование этого медиатора – привлекательная и перспективная область и органической химии, и медицинской химии, и биохимии, и фармакологии.

Отметим важное исследование, посвященное сравнению биологической активности ряда производных фуроксана, N-оксидов имидазола и бензимидазола [14].



Для объяснения того факта, что фуроксановые производные обладают выраженной активностью, в то время как имидазольные этого действия не проявляют, авторы определили параметры липофильности, редокс-потенциалы и распределение электронной плотности в исследуемых соединениях и приписали различия биологической активности к различиям этих параметров. К сожалению, авторы работы не акцентировали внимания на несомненном факте, что фуроксаны, в отличие от N-оксидов производных имидазола, являются эффективными генераторами оксида азота и, возможно, образование NO и пероксинитрита ответственно за биологическую активность соединений этого ряда.

И в заключение – о проблеме NO в целом. Когда в науке возникает новая парадигма – новая концептуальная схема и новая модель постановки проблемы и ее решения, всегда появляется впечатление, что теперь будут разрешены многочисленные вопросы, на которые не удавалось ответить прежде. И, действительно, понимание огромной роли, которую играет оксид азота в живом организме, обеспечили реальный прорыв в биологии и медицинской химии, открыв целые новые научные направления их развития. Однако сегодня первоначальная эйфория уже начинает проходить. Простые решения, которые, казалось бы, напрашивались из первоначальных данных изучения доноров NO и ингибиторов NOS, оказались не полными и недостаточными. И, тем не менее, нельзя не подчеркнуть, что прошло меньше полутора десятков лет с тех пор, как стало ясно, что загадочное соединение – произведенный эндотелием релаксирующий фактор (EDRF) – это нестабильный токсичный газ (или какая-либо из форм его депонирования), постоянно высвобождающийся в организме млекопитающих, роль которого в жизненных процессах переоценить невозможно. Важно, что исследование известных лекарственных средств позволяет утверждать, что среди многих из них имеются доноры оксида азота. Отсюда вытекает необходимость внимательного рассмотрения вопроса о вкладе этого феномена (генерации NO) в механизм действия давно применяющихся в здравоохранении лекарств и о возможной коррекции устоявшихся взглядов на эти механизмы. Отметим также, что возможность изыскания ингибиторов синтаз оксида азота среди существующих лекарственных средств пока всерьез не обсуждалась. Конечно, эта проблема заслуживает самого пристального внимания, а ее исследование может привести к значительным успехам и в теоретическом, и в практическом отношении.

## Литература

1. Moncada S., Palmer R.M.S., Higgs E.A., *Pharmacol. Rev.* **1991** 43 109.
2. Marletta M.A., *J. Med. Chem.* **1994** 37 1899.

3. Griffith O.W., Stuehr D.J., *Ann. Rev. Physiol.* **1995** 57 707.
4. Граник В.Г., Рябова С.Ю., Григорьев Н.Б., *Успехи химии* **1997** 66 (8) 792.
5. Feelish M., *J. Cardiovas. Pharmacol.* **1991** 17 (Suppl 3) 25.
6. Машковский М.Д., *Лекарственные средства*, Харьков: Торгсин, 1997, изд. 13.
7. Машковский М.Д., *Лекарства XX века*, М.: Новая волна, 1998, с. 319.
8. Граник В.Г., *Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты*, М.: Вузовская книга, 2001.
9. Граник В.Г., *Основы медицинской химии*, М.: Вузовская книга, 2001, с. 384.
10. Граник В.Г., Григорьев Н.Б., *Изв. АН, Сер. хим.* **2002** (8) 1268.
11. Wang P.G., Xian M., Tang X., *et al.*, *Chem. Rev.* **2002** 102 1091.
12. Граник В.Г., Григорьев Н.Б., *Изв. АН, Сер. хим.* **2002** (11).
13. *Annual Drug Data Rep.* **1998** 20 (5) 404.
14. Voiani M., Cerecetto H., Gerpe A., Gonzalez M., *Drugs Future* **2002** 27 (Suppl. A) 268.

# QSAR prediction of environmental toxicity of oxygen- and sulphur-containing heterocycles

Dearden J.C., Netzeva T.I.

*School of Pharmacy and Chemistry, Liverpool John Moores University,  
Byrom Street, Liverpool, L3 3AF UK  
tel.: +44 151 231 2066, fax: +44 151 231 3107, e-mail: j.c.dearden@livjm.ac.uk*

## Introduction

More than 100,000 chemicals are released into the environment, and probably fewer than 5% have toxicity data available. Even for high production volume chemicals (HPVCs) (those chemicals produced in quantities of > 1000 tons per year in the EU and > 442 tons per year in the USA) there is a lack of information concerning their toxicity [1], as is shown in Table 1.

**Table 1.** Availability of toxicity data for HPVCs

	European Union	USA
Number	2465	2863
Full toxicity data	3%	7%
Partial toxicity data	43%	50%
No toxicity data	54%	43%

With ever-increasing concern about the environment, governments and regulatory agencies throughout the world are seeking to assess the environmental dangers posed by the release of chemicals. Recently the Commission of the European Communities presented a White Paper entitled "Strategy for a Future Chemicals Policy" which proposed that about 30 000 existing chemicals should be tested on animals for a range of toxic effects [2]. This would obviously be a very expensive and time-consuming task, involving the use of many thousands of animals. Table 2 shows the costs of some of the tests [3]. It must also be asked whether it is necessary to test the large number of chemicals that have been in use for many years without obvious adverse effects.

**Table 2.** Costs of single toxicity tests in 1994

Test	Cost (US\$)	Test duration
Microtox	62	5 min
Lettuce	296	96 h
Rotifer	333	24 h
Brine shrimp	333	24 h
Polytox	407	21 min
<i>Daphnia magna</i>	703	48 h
<i>Pimephales promelas</i>	1036	96 h
<i>Selenastrum capricornutum</i>	1280	96 h
Carcinogenicity (rodent)	2 million	2 yr

Because of the increasing need for toxicity assessment, a number of organisations are investigating the use of alternatives to animal testing. For example, ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods; [altweb.jhsph.edu/publications/ECVAM/ecvam-reports.htm](http://altweb.jhsph.edu/publications/ECVAM/ecvam-reports.htm)) is examining ways forward for the application of existing alternative methods, and seeking to identify areas of research that could facilitate the development of new alternative methods; ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals; [www.ecetoc.org](http://www.ecetoc.org)) recently organised a Workshop on Regulatory Acceptance of (Q)SARs for Human Health and Environmental Endpoints; FRAME (Fund for Replacement of Animals in Medical Experimentation; [www.frame.org.uk](http://www.frame.org.uk)) is involved with the development and acceptance of methods to replace animal testing for regulatory and other purposes. An important alternative to animal testing for toxicity is the use of quantitative structure–activity relationships (QSARs), which are mathematically-derived rules that quantitatively model a property (e.g. toxicity) in terms of descriptors of chemical structure. Of course, biological data are needed to develop a QSAR in the first place, but it can then be applied to the prediction of the toxicities of other chemicals with the same mechanism of action. It should be noted that predictions should not be made for chemicals that are outside the range covered by the chemicals used to develop the QSAR (the training set).

To determine whether or not a chemical exerts a given biological effect via a particular mechanism of action is often difficult. Hence QSARs are usually developed using compounds of a single chemical class on the assumption that such a congeneric series has a common mechanism of action. Any chemicals that do not possess the same mechanism of action will show up as outliers; that is, they will be poorly modeled by the QSAR.

The descriptors of chemical structure that are used in the development of a QSAR are physicochemical and structural properties. These fall into three main classes: hydrophobic, electronic, and steric [4]. Since most chemicals move through an organism by partitioning between aqueous and lipid compartments, transport is controlled largely by hydrophobicity. This is generally well modeled by the octanol–water partition coefficient ( $P$ ). Interaction with a receptor site, on the other hand, is a function of the ability of the chemical to form (usually non-covalent) links with the receptor (for example, through hydrogen bonding and dipolar forces) and by the ability to fit the receptor site, which is a function of molecular size and shape. Dearden [4] has discussed each type of descriptor in detail.

Topological descriptors are also widely used in QSAR. These are calculated from the molecular structure, but are not always easily interpretable in physicochemical terms. The most widely used topological descriptors are molecular connectivities [5] and electrotopological state descriptors [6]. Corwin Hansch is acknowledged to be the father of QSAR; his first publication on the subject [7] in 1962 dealt with the herbicidal effects of phenoxyacetic acid derivatives. He has since published hundreds of papers, and his recent book [8] summarizes progress in the field.

QSAR is a tool for the prediction of biological activity, and hence is well suited to the prediction of environmental toxicity. Over the past two decades, environmental QSAR has increased steadily in importance, and Nendza [9] has admirably summarized its achievements. We are now at the stage where some regulatory agencies, such as the U.S. Environmental Protection Agency, routinely use some QSAR-predicted toxicities for regulatory purposes; it is expected that such use will become much more extensive in

the future, as the safety of chemicals becomes an ever more important issue, and more public concern is expressed about the use of animals in toxicity testing. It should not be forgotten, however, that experimental toxicity data are needed in order to develop a QSAR in the first place, and there is still a marked dearth of good quality data in many areas.

Most environmental toxicity data have been obtained using aquatic species such as fish, *Daphnia*, the ciliate *Tetrahymena pyriformis*, the phosphorescent bacterium *Vibrio fischeri*, and algae. Cronin and Dearden [10] have reviewed the literature concerning QSAR modeling of environmental toxicity. Eight modes of action have been identified in fish, namely non-polar narcosis, polar narcosis, uncoupling of oxidative phosphorylation, respiratory membrane irritation, acetylcholinesterase inhibition, central nervous system seizure, inhibition of photosynthesis, and alkylation [11]. These are usually more broadly grouped as: non-polar narcosis, polar narcosis, unselective reactivity, and specific mechanisms of action. It is important to obtain a correct QSAR prediction of toxicity, in order that a chemical's mode of action is correctly identified. To facilitate this, Verhaar *et al.* [12] developed a classification scheme based on the presence of functional groups to allocate chemicals to these four groups. Later Boxall *et al.* [13] used a pattern recognition approach to classification based on molecular descriptors, and obtained 76% correct predictions.

The first QSAR study of non-polar narcosis was that of Könemann [14] who correlated the acute toxicity of heterogeneous industrial chemicals to the guppy, *Poecilia reticulata*:

$$\log(1/LC_{50}) = 0.87 \log P - 1.87, \quad (1)$$

$$n = 50, r^2 = 0.98, s = 0.23,$$

where  $LC_{50}$  = concentration (mM) to kill 50% of fish in a specified time,  $n$  = number of chemicals,  $r$  = correlation coefficient, and  $s$  = standard error of the estimate.

Later, van Leeuwen *et al.* [15] found that very similar correlations were obtained for other aquatic species. Lipnick [16] suggested that non-polar narcosis be considered as a "base-line" toxicity, with no chemicals having lower toxicity, and this is now accepted. It should be mentioned that occasionally a chemical appears to show lower than base-line toxicity, but this is invariably due to an artefact, such as evaporative loss giving a lower than nominal aqueous concentration, or hydrolysis yielding a more hydrophilic product.

Veith and Broderius [17] reported that some unreactive chemicals, such as phenols and anilines, that produced toxicity consistent with narcosis were nevertheless more toxic than would be expected for non-polar narcosis. This mode of action is termed polar narcosis, and may arise from the presence of a strongly hydrogen bonding group in a molecule. The QSAR found by Veith and Broderius [17] for toxicity to the fathead minnow, *Pimephales promelas*, was:

$$\log(1/LC_{50}) = 0.65 \log P - 0.71, \quad (2)$$

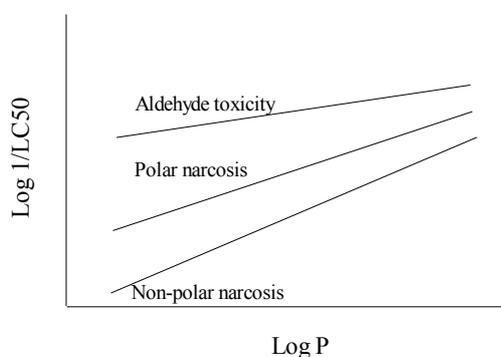
$$n = 39, r^2 = 0.900, s \text{ not given.}$$

Reactive chemicals are generally more toxic still, although their toxicities can nevertheless sometimes be correlated with  $\log P$  alone. For example, the toxicity of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes to a phosphorescent bacterium, *Vibrio fischeri*, is given [18] by:

$$\log(1/EC_{50}) = 0.50\log P + 0.35, \quad (3)$$

$$n = 7, r^2 = 0.854, s = 0.23, F = 36.2.$$

Note that the coefficients on  $\log P$  are in the order: eq. 1 > eq. 2 > eq. 3, while the opposite is true of the intercepts. Thus at some high value of  $\log P$ , the three equations converge, as is shown in Fig. 1.



**Fig. 1.** Schematic representation of QSARs for non-polar narcosis (eq. 1), polar narcosis (eq. 2), and aldehyde toxicity (eq. 3).

Clearly, QSARs such as those depicted in Figure 1 do not extend *ad infinitum*. As hydrophobicity increases, aqueous solubility decreases, and a point is reached where solubility is too low for a toxic concentration to be reached (the solubility cut-off). This is typically at  $\log P$  values of 6–7.

Generally, the toxicity of reactive chemicals can be modeled only by the incorporation in a QSAR of one or more descriptors that reflect reactivity. Typically such reactivity is electrophilic, since nucleophilic groups such as OH, NH and SH are common in biological macromolecules. Cronin and Schultz [19] developed the following QSAR for the toxicity of a diverse set of aromatic compounds to *Tetrahymena pyriformis*:

$$\log(1/IGC_{50}) = 0.603\log P - 0.330E_{LUMO} - 1.00, \quad (4)$$

$$n = 239, r^2 = 0.800, Q^2 = 0.796, s = 0.335, F = 476,$$

where  $IGC_{50}$  = concentration (mM) that inhibits growth by 50%,  $E_{LUMO}$  = energy of lowest unoccupied molecular orbital,  $Q$  = cross-validated correlation coefficient (leave-one-out procedure), and  $F$  = Fisher statistic.

Since most QSARs are used for predictive purposes, it is important that their predictive ability is assessed. Whilst cross-validation is one method of assessing predictive ability, it can be criticized as simply giving a measure of the internal consistency of the data-set used to develop the QSAR (the training set). A better approach is to use the QSAR to predict the toxicities of chemicals not used in the training set (external validation).

As well as  $E_{LUMO}$ , other measures of reactivity can be used in QSARs involving reactive chemicals. An interesting example is given by Veith and Mekenyan [20] who correlated the toxicity of chemicals with three different modes of action to *P. promelas*, using the molecular orbital descriptor known as superdelocalisability:

$$\log(1/LC_{50}) = 56\log P + 13.7S_{av}^N - 1.49, \quad (5)$$

$$n = 114, r^2 = 0.81, s = 0.44,$$

where  $S_{av}^N$  = average nucleophilic superdelocalisability.

Specifically acting chemicals are exemplified by the organophosphorus insecticides. Hermens *et al.*[21] were able to model the toxicity of these compounds to *P. reticulata* with a two-term QSAR:

$$\log(1/LC_{50}) = 0.23\Sigma\pi + 0.80k + 2.77, \quad (6)$$

$$n = 9, r^2 = 0.92, s = 0.19,$$

where  $\Sigma\pi$  = sum of hydrophobic substituent constants and  $k$  = experimentally determined rate constant of reaction with 4-nitrobenzylpyridine. Although a later study by de Bruijn and Hermens [22] with 20 such insecticides failed to confirm this correlation, Verhaar *et al.* [23], using a number of physicochemical descriptors, obtained a series of good QSARs for the toxicity of a series of 12 organophosphorus insecticides. Recently Devillers [24] used a neural network approach to model the toxicity of 66 diverse pesticides to the bluegill fish, *Lepomis macrochirus*, using autocorrelation descriptors encoding lipophilicity and hydrogen bonding ability; he found RMS residual values of 0.345 log units for the training set and 0.359 log units for a 21-compound test set.

An interesting study by Kaiser *et al.* [25] used neural networks to model the toxicity to *P. promelas* of a very heterogeneous set of 1000 chemicals with various modes of action. Using functional groups as descriptors, they obtained  $r^2 = 0.899$ , and a test set of 84 chemicals yielded  $r^2 = 0.803$ .

### Toxicity of oxygen- and sulphur-containing heterocycles

Numerous compilations of environmental toxicity data are available, although many of these are quite small. Three of the largest are those where the test species are:

1. *Pimephales promelas*, the fathead minnow. This contains toxicity data on about 600 chemicals [26], determined at the US E.P.A. laboratory in Duluth, MN, USA.
2. *Tetrahymena pyriformis*, an aquatic ciliate. Currently about 2000 chemicals have been tested against this species at the University of Tennessee, and the toxicities of most of these have been published [27].
3. *Vibrio fischeri* (formerly *Photobacterium phosphoreum*), a phosphorescent bacterium whose phosphorescence decreases with toxic insult. This database, known as COMPUTOX and containing *V. fischeri* toxicities of some 2000 chemicals, is commercially available from Terrabase Inc. (www.terrabase-inc.com). It also contains toxicity data for various fish species, rat and mouse, other aquatic species such as *Daphnia magna*, *Tetrahymena pyriformis*, crayfish, mussel, and various algae and bacteria.

## Methods

Toxicity data on O- and S-containing heterocycles were extracted from the above three databases; *V. fischeri* data were obtained from COMPUTOX ver. 5.0. The values of log *P* are measured values wherever possible; where these are not available the means of three values calculated from ClogP ver. 1.0.0 (www.biobyte.com), Interactive Analysis (www.logp.com) and KOWWIN ver. 1.66 (www.epa.gov/oppt/exposure/docs/episuitedl.htm) have been used.  $E_{LUMO}$  values were calculated using TSAR for Windows ver. 3.3 (www.accelrys.com). Statistical analysis was carried out using Minitab ver. 13.0.

## Results

### Toxicity to *Pimephales promelas*

A total of 22 O- and S-containing heterocycles were found with reported toxicity to *P. promelas*, and these are listed in Table 3.

**Table 3.** Toxicities of O- and S-containing heterocycles to *Pimephales promelas*

Compound	CAS No.	log(1/LC <sub>50</sub> )*	log <i>P</i>	$E_{LUMO}$
2,3-Benzofuran (1)	271896	0.93	2.67	-0.063
3-Bromothiophene (2)	872311	1.42	2.62	-0.115
Carbofuran (3)	1563662	2.42	1.63	0.245
5-Chloro-2-mercaptobenzo-thiazole (4)	5331919	1.80	3.42**	-0.867
Cineole (5)	470826	0.18	2.50	2.851
A-Decanolactone (6)	706149	0.98	2.72	1.162
Dicumarol (7)	66762	1.82	2.07	-1.012
2,3-Dihydrobenzofuran (8)	496162	0.17	2.14	0.361
2,5-Dimethylfuran (9)	625865	0.13	2.24	0.719
1,4-Dioxane (10)	123911	-2.05	-0.27	2.824

**Table 3.** Continued

Flavone ( <b>11</b> )	525826	1.80	3.56	-0.776
Furan ( <b>12</b> )	110009	0.05	1.34	0.723
4-(2-Hydroxyethyl)morpholine ( <b>13</b> )	622402	-1.32	-0.99**	2.446
Piperine ( <b>14</b> )	94622	1.56	3.20**	-0.820
Resmethrin ( <b>15</b> )	10453868	4.74	6.14	0.376
Rotenone ( <b>16</b> )	83794	4.94	4.10	-0.522
Saccharin sodium salt hydrate ( <b>17</b> )***	128449	-1.95	0.91	-1.289
Solketal ( <b>18</b> )	100798	-2.10	0.42**	2.252
Strychnine hemisulphate salt ( <b>19</b> )***	60413	2.54	1.93	0.198
Tetrahydrofuran ( <b>20</b> )	109999	-1.48	0.47	3.111
Tetrahydrofurfuryl methacrylate ( <b>21</b> )	2455245	0.69	1.60**	0.131
1,3,5-Trioxane ( <b>22</b> )	110883	-1.82	-0.43	2.389

\*LC<sub>50</sub> in mM\*\*Calculated log *P* value\*\*\*log *P* measured for free acid or base; *E*<sub>LUMO</sub> calculated for free acid or base

The QSAR for non-polar narcosis to *P. promelas* (the baseline QSAR) is reported [28] as:

$$\log(1/LC_{50}) = 0.87\log P - 1.79, \quad (6)$$

$$n = 51, r^2 = 0.957, s = 0.30, F = 1088,$$

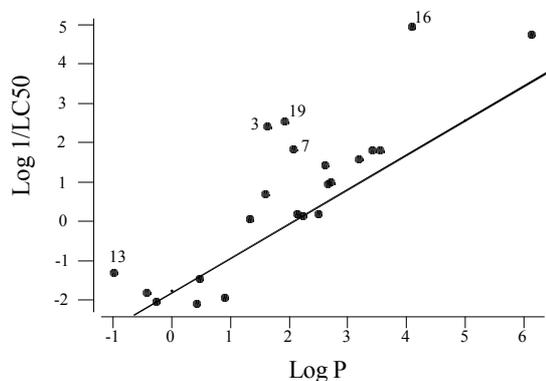
where LC<sub>50</sub> = concentration to kill 50% of fish during the 96-h test.

The observed toxicity–log *P* correlation for the data in Table 3 is given by:

$$\log(1/LC_{50}) = 1.057\log P - 1.411, \quad (7)$$

$$n = 22, r^2 = 0.738, s = 1.053, F = 56.3.$$

The toxicity data in Table 3 are plotted against log *P* in Figure 2; the solid line is the baseline QSAR from eq. 6. It can be seen that there are a number of positive outliers, i.e. compounds whose toxicity is appreciably greater than would be expected for non-polar narcosis. (Compounds lying more than two standard deviations from the baseline QSAR are generally regarded as outliers).



**Fig. 2.** Correlation of toxicity to *P. promelas* with  $\log P$ .

It can also be seen that one compound apparently possesses appreciably lower toxicity than expected for baseline narcosis; such behavior is generally acknowledged to arise from evaporative loss from the test vessel during toxicity testing, leading to lower than nominal concentration of toxicant. However, in this case the compound in question is saccharin sodium salt hydrate **17** that is not volatile. The explanation is probably that the  $\log P$  value used for this compound is that of the free acid, since the  $\log P$  value of the salt is not available, and software for the calculation of  $\log P$  cannot handle ionized species. The  $\log P$  value of **17** is undoubtedly considerably lower than that of the free acid. The presence of the outliers is the reason for the statistics of eq. 8 being much poorer than those of eq. 7.

If  $E_{\text{LUMO}}$  is incorporated into the correlation, the resulting QSAR is:

$$\log(1/\text{LC}_{50}) = 0.966(0.174)\log P - 0.183(0.203)E_{\text{LUMO}} - 1.110, \quad (8)$$

$$n = 22, r^2 = 0.749, s = 1.058, F = 28.3.$$

The numbers in brackets after the coefficients are the standard errors of the coefficients, and it can be seen that that for  $E_{\text{LUMO}}$  is actually greater than the value of the coefficient. This indicates that the  $E_{\text{LUMO}}$  term is not significant, and contributes little or nothing to the correlation; this is shown also by the fact that the statistics of eq. 8 are no better than those of eq. 7.

The positive outliers in Fig. 2 are carbofuran **3**, dicumarol **7**, 4-(2-hydroxyethyl)morpholine **13**, rotenone **16**, strychnine hemisulphate salt **19**. Both carbofuran **3** and dicumarol **7** are reactive acylating agents, and would thus react with nucleophilic centers on proteins. 4-(2-Hydroxyethyl)morpholine **13** could be involved in membrane interaction through its NCCO moiety, which is the same as in choline; in addition, if the  $-\text{OH}$  group is derivatized, it could be activated. Rotenone **16** has a number of potentially

reactive sites; for example, its carbonyl group could react to form a Schiff's base complex, and the heterocyclic oxygens could behave as electrophiles. Strychnine is, of course, a well-known poison, and could react electrophilically through its carbonyl group and its heterocyclic oxygen atom.

#### Toxicity to *Tetrahymena pyriformis*

A total of 27 O- and S-containing heterocycles were found that had been tested against *T. pyriformis*, although five of these were not toxic at saturation. The compounds and their relevant data are listed in Table 4.

**Table 4.** Toxicities of O- and S-containing heterocycles to *Tetrahymena pyriformis*

Compound	CAS No.	log(1/IGC <sub>50</sub> )*	log <i>P</i>	<i>E</i> <sub>LUMO</sub>
2,3-Benzofuran ( <b>1</b> )	271896	-0.11	2.67	-0.064
2,1-Benzisoxazole ( <b>23</b> )	271589	-0.15	1.52	-0.856
2,1,3-Benzothiadiazole ( <b>24</b> )	273132	-0.10	2.01	-1.267
Benzothiazole ( <b>25</b> )	95169	-0.03	2.01	-0.482
1-Benzothiophene ( <b>26</b> )	95158	0.26	3.12	-0.166
Benzoxazole ( <b>27</b> )	273530	-0.26	1.59	-0.338
2,2'-Bithiophene ( <b>28</b> )	492977	1.04	3.75**	-0.574
3,3'-Bithiophene ( <b>29</b> )	3172563	1.00	3.40**	-0.139
3-Bromofuran ( <b>30</b> )	22037281	-0.48	2.25**	0.340
3-Bromothiophene ( <b>2</b> )	872311	-0.04	2.62	-0.115
3-Butylthiophene ( <b>31</b> )	34722015	0.96	3.83**	0.270
2-Chlorothiophene ( <b>32</b> )	96435	-0.59	2.54	-0.122
Dibenzofuran ( <b>33</b> )	132649	1.42	4.12	-0.403
Dibenzothiophene ( <b>34</b> )	132650	***	4.38	-0.400
Dibenzothiophene sulfone ( <b>35</b> )	1016053	***	2.30**	-1.172
2,3-Dimethylfuran ( <b>36</b> )	14920899	-0.51	2.46**	0.731
2,5-Dimethylfuran ( <b>9</b> )	625865	-0.48	2.24	0.719
2-Ethylfuran ( <b>37</b> )	3208160	-0.52	2.40	0.735
2-Ethylthiophene ( <b>38</b> )	872559	-0.43	2.87	0.227
Furan ( <b>12</b> )	110009	-1.51	1.34	0.723
2-Methylbenzofuran ( <b>39</b> )	4265252	0.62	3.22	-0.038
3-Methylthiophene ( <b>40</b> )	616444	-0.70	2.34	0.264
Phenothiazine ( <b>41</b> )	92842	***	4.15	-0.134
Phenoxathiin ( <b>42</b> )	262204	2.04	4.54	-0.255
Thianthrene ( <b>43</b> )	92853	***	4.57**	-0.363
Thiophene ( <b>44</b> )	110021	-1.44	1.81	0.239
Xanthene ( <b>45</b> )	92831	***	4.40**	0.143

\*IGC<sub>50</sub> in mM

\*\*Calculated log *P* value

\*\*\*Not toxic at saturation

The baseline QSAR for toxicity to *T. pyriformis* is given [28] by:

$$\log(1/IGC_{50}) = 0.74\log P - 1.86, \quad (9)$$

$$n = 148, r^2 = 0.958, s = 0.21, F = 3341,$$

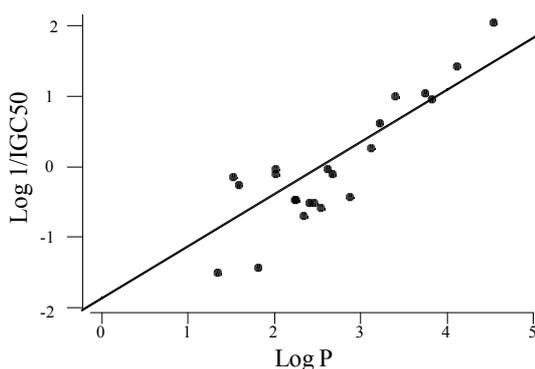
where  $IGC_{50}$  = concentration to inhibit growth by 50% during the 40-h test.

The toxicity–log  $P$  QSAR found for the data in Table 4 is:

$$\log(1/IGC_{50}) = 0.891\log P - 2.377, \quad (10)$$

$$n = 22, r^2 = 0.772, s = 0.428, F = 67.9.$$

The toxicity data in Table 4 are plotted against  $\log P$  in Figure 3; the solid line is the baseline QSAR from eq. 9. It can be seen that there are no obvious positive outliers, although five compounds appear as negative outliers.



**Fig. 3.** Correlation of toxicity to *T. pyriformis* with  $\log P$ .

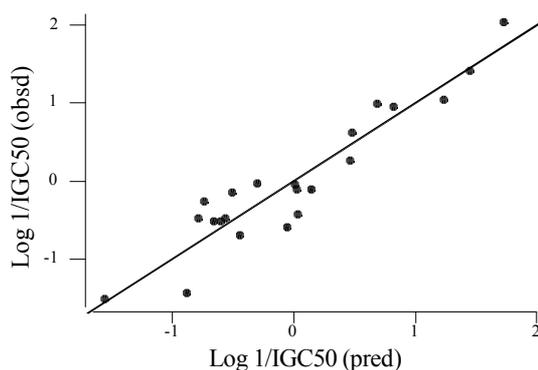
These are all volatile compounds (from left to right, furan, thiophene, 3-methylthiophene, 2-chlorothiophene and 2-ethylthiophene), and thus probably the apparent deviations from the baseline can be accounted for by loss of compound from the test vessel.

Despite the lack of obvious outliers, the incorporation of  $E_{LUMO}$  into the correlation improves the statistics considerably:

$$\log(1/IGC_{50}) = 0.853(0.079)\log P - 0.566(0.130)E_{LUMO} - 2.290, \quad (11)$$

$$n = 22, r^2 = 0.886, s = 0.311, F = 73.9.$$

The figures in brackets in eq. 11 are the standard errors of the coefficients. It can be seen that in each case the standard errors are much lower than the values of the coefficients themselves, which means that each coefficient is significant ( $p < 0.001$  in each case). Clearly, despite the absence of obvious outliers, there is a significant electrophilic contribution to the overall toxicity of these compounds to *T. pyriformis*. The correlation is shown in Figure 4, in which the solid line is the QSAR of eq. 11.



**Fig. 4.** Correlation of observed toxicity to *T. pyriformis* with that predicted from eq. 11.

#### Toxicity to *Vibrio fischeri*

A total of 39 O- and S-containing chemicals were found with reported toxicity to *V. fischeri*, and these are listed in Table 5.

**Table 5.** Toxicities of O- and S-containing heterocycles to *Vibrio fischeri*

Compound	CAS No.	log 1/EC <sub>50</sub> *	log <i>P</i>	<i>E</i> <sub>LUMO</sub>
Aflatoxin B1 ( <b>46</b> )	1162658	1.13	1.10**	-1.368
Aflatoxin G1 ( <b>47</b> )	1165395	0.96	1.02**	-1.525
2-Amino-6-nitrobenzothiazole ( <b>48</b> )	6285570	1.56	1.82**	-1.279
2-Amino-5-nitrothiazole ( <b>49</b> )	121664	0.85	0.83	-1.325
5-Amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol ( <b>50</b> )	2349679	1.64	-0.46**	-0.109
2-Aminothiazole ( <b>51</b> )	96504	-0.98	0.38	-0.139
L-Arabinose ( <b>52</b> )	87729	-2.28	-3.02	2.193
2,3-Benzofuran ( <b>1</b> )	271896	1.45	2.67	-0.063
2,1,3-Benzothiadiazole ( <b>24</b> )	273132	1.81	2.01	-0.481
Carbofuran ( <b>3</b> )	1563662	1.03	1.63	0.245
Carbofuran phenol ( <b>53</b> )	1563388	0.43	2.08	0.337
7-Chloro-4-nitrobenzo-2-oxa- 1,3-diazole ( <b>54</b> )	10199890	3.70	2.35**	-2.501

**Table 5.** Continued

Coumarin (55)	91645	1.07	1.39	-0.930
Dibenzofuran (33)	132649	2.19	4.12	-0.403
Dieldrin (56)	60571	1.27	5.20	-0.482
Digoxin (57)	20830755	0.42	1.26	-0.158
1,4-Dioxane (10)	123911	-0.92	-0.27	2.825
Endosulfan (58)	115297	1.53	3.83	-0.667
Furan (12)	110009	-0.18	1.34	0.723
$\alpha$ -D-Glucose (59)	492626	-2.74	-3.12**	1.969
Heptachloro epoxide (60)	1024573	1.19	4.98	-0.447
2-Hydroxydibenzofuran (61)	86771	2.38	3.40**	-0.504
2-Mercaptobenzothiazole (62)	149304	2.39	2.41	-0.665
2-Mercaptobenzoxazole (63)	2382969	1.72	2.44**	-0.474
3-Methyl-2-oxazolidinone (64)	19836783	-1.17	-0.08**	1.214
Morpholine (65)	110918	0.18	-0.86	2.998
4-Morpholinepropionitrile (66)	4542476	-0.68	-0.17**	1.519
Ochratoxin A (67)	303479	1.39	4.74	-1.114
Patulin (68)	149291	2.15	-1.76**	-1.263
Psoralen (69)	66977	1.00	1.67	-1.015
Rotenone (16)	83794	2.04	4.10	-0.532
Rubratxin B (70)	21794014	1.17	1.99**	-2.120
2,2',5',2''-Terthiophene (71)	1081341	2.40	5.57	-0.923
Tetrahydrofuran (20)	109999	-0.81	0.47	3.111
Tetrahydrofurfuryl alcohol (72)	97994	-1.19	-0.17**	2.739
Thiazole (73)	288471	0.80	0.44	-0.210
Thiophene (44)	110021	-0.33	1.81	0.238
Warfarin (74)	81812	0.81	2.70	-1.033
Xanthone (75)	90471	1.42	3.39	-0.709

\*EC<sub>50</sub> in mM\*\*Calculated log *P* value

The baseline QSAR for toxicity to *V. fischeri* is reported [28] as:

$$\log(1/EC_{50}) = 0.94\log P - 1.46, \quad (12)$$

$$n = 69, r^2 = 0.760, s = 0.77, F = 212,$$

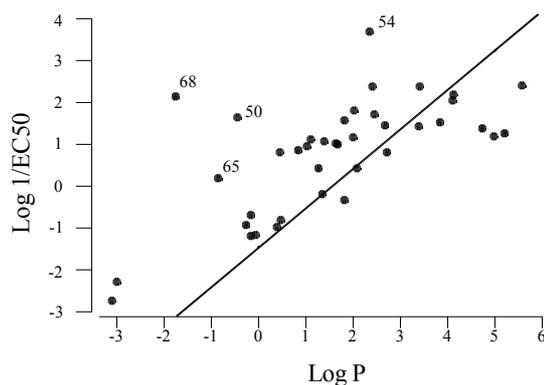
where 1/EC<sub>50</sub> = concentration to reduce light output by 50% during the test period; values are means of three results at 5, 15 and 30 min.

The observed toxicity–log *P* correlation for the data in Table 5 is:

$$\log(1/EC_{50}) = 0.441\log P + 0.075, \quad (13)$$

$$n = 39, r^2 = 0.447, s = 1.027, F = 29.9.$$

The toxicity data are plotted against  $\log P$  in Fig. 5; the solid line is the baseline QSAR from eq. 12. A number of points should be noted here. Firstly, even for the baseline QSARs reported by Schultz et al [28], the *V. fischeri* standard error (0.77) is far greater than are the standard errors for *P. promelas* (0.30) and *T. pyriformis* (0.21); that is, the *V. fischeri* results are for some reason inherently less accurate.



**Fig. 5.** Correlation of toxicity to *V. fischeri* with  $\log P$ .

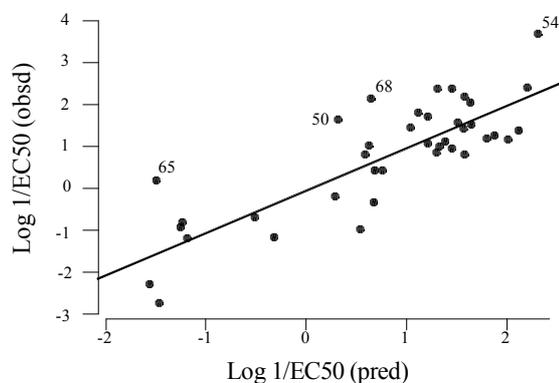
Secondly, there are four significant positive outliers seen in Figure 5, and because of these outliers the observed correlation (eq. 13) is very poor. Incorporation of  $E_{\text{LUMO}}$  improves the correlation considerably:

$$\log(1/\text{EC}_{50}) = 0.441(0.080)\log P - 0.553(0.108)E_{\text{LUMO}} + 0.369, \quad (14)$$

$$n = 39, r^2 = 0.680, s = 0.792, F = 38.3.$$

The four outliers are, however, still present, as Figure 6 shows. They are: 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol **50**, 7-chloro-4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazole **54**, morpholine **65**, and patulin **68**. 5-Amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol could be a precursor of thioaldehyde, a highly reactive species. The chlorine atom of 7-chloro-4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazole is reactive, and the compound is an  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  electrophile that could link with protein nitrogen. Morpholine, like 4-(2-hydroxyethyl)morpholine mentioned above, has an NCCO moiety that could lead to membrane interaction with choline. Patulin is probably a Michael acceptor, and is also susceptible to nucleophilic attack at its double bonds.

It may also be noted from Fig. 5 that the four most hydrophobic compounds are quite marked negative outliers. They are, in order of increasing  $\log P$ , ochratoxin A, heptachloro epoxide, dieldrin, and 2,2',5',2''-terthiophene. It is highly unlikely that they have undergone evaporative loss from the test vessel, and a more probable explanation is that their very high hydrophobicity has hindered their rapid absorption by the test organism during the very short time period of the test (a maximum of 30 minutes, which contrasts with 96 h for the *P. promelas* test and 40 h for the *T. pyriformis* test).



**Fig. 6.** Correlation of observed toxicity to *V. fischeri* with that predicted from eq. 14.

### Acknowledgments

We are grateful to Dr. T.W. Schultz of the University of Tennessee for supplying the *T. pyriformis* data, and to Dr. D.W. Roberts of Unilever Research for discussions on mechanisms of action.

### Conclusions

As with other organic chemicals, O- and S-containing heterocycles are toxic to aquatic species by various mechanisms, from non-polar narcosis to specific reactivity. Tentative reasons are offered for the toxicities of those compounds that are not well modeled by either  $\log P$  alone or a combination of  $\log P$  and  $E_{LUMO}$ . Such reasons are not specific to O- or S-containing heterocycles, and thus it may be concluded that these compounds behave no differently from other organic compounds in respect of their toxicity to aquatic species. The QSARs presented here can be used for the prediction of toxicity of other oxygen- and sulphur-containing heterocycles, provided that such compounds are not likely to possess specific reactivity.

### References

1. Web sites: ecb.jrc.it; www.epa.gov/opptintr/chemrtk/volchall.htm.
2. Commission of the European Communities. *White Paper on a Strategy for a Future Chemicals Policy*, Brussels, Belgium, 2001; <http://europa.eu.int/comm/environment/chemicals/whitepaper.htm>.
3. Toussaint M.W., Shedd T.R., Vanderschalie W.H., Leather G.R., *Environ. Toxicol. Chem.* **1995** *14* (5) 907.
4. Dearden, J.C., in *Practical Applications of Quantitative Structure–Activity Relationships (QSAR) in Environmental Chemistry and Toxicology*, Karcher W., Devillers J., Eds., Dordrecht: Kluwer, 1990, p. 25.

5. (a) Kier L.B., Hall L.H., *Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research*, New York: Academic Press, 1975; (b) Kier L.B., Hall L.H., *Molecular Connectivity in Structure–Activity Analysis*, New York: Wiley, 1986.
6. Kier L.B., Hall L.H., *Molecular Structure Description: The Electrotopological State*, San Diego: Academic Press, 1999.
7. Hansch C., Maloney P.P., Fujita T., Muir R.M., *Nature* **1962** 194 178.
8. Hansch C., Leo A., *Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*, Washington DC: American Chemical Society, 1995.
9. Nendza M., *Structure–Activity Relationships in Environmental Sciences*, London: Chapman & Hall, 1998.
10. Cronin M.T.D., Dearden J.C., *Quant. Struct.–Act. Relat.* **1995** 14 (1) 1.
11. (a) Bradbury S.P., Henry T.R., Carlson R.W., in *Practical Applications of Quantitative Structure–Activity Relationships (QSAR) in Environmental Chemistry and Toxicology*, Karcher W., Devillers J., Eds., Dordrecht: Kluwer, 1990, p. 295; (b) Bradbury S.P., *SAR QSAR Environ. Res.* **1994** 2 (1–2) 89.
12. Verhaar H.J.M., van Leeuwen C.J., Hermens J.L.M., *Chemosphere* **1992** 25 (4) 471.
13. Boxall A.B.A., Watts C.D., Dearden J.C., Bresnen G.M., Scoffin R., in *Quantitative Structure–Activity Relationships in Environmental Sciences – VII*, Chen F., Schüürmann G., Eds., Pensacola: SETAC Press, 1997, p. 263.
14. Könemann H., *Toxicol.* **1981** 19 (3) 209.
15. van Leeuwen C.J., van der Zandt T.J., Aldenburg T., Verhaar H.J.M., Hermens J.L.M., *Environ. Toxicol. Chem.* **1992** 11 (2) 267.
16. Lipnick R.L., in *Practical Applications of Quantitative Structure–Activity Relationships (QSAR) in Environmental Chemistry and Toxicology*, Karcher W., Devillers J., Eds., Dordrecht: Kluwer, 1990, p. 281.
17. Veith G.D., Broderius S.J., in *QSAR in Environmental Toxicology – II*, Kaiser K.L.E., Ed., Dordrecht: D. Reidel, 1987, p. 385.
18. Cronin M.T.D., Schultz T.W., *Ecotoxicol. Environ. Safety* **1998** 39 (1) 65.
19. Cronin M.T.D., Schultz T.W., *Chem. Res. Toxicol.* **2001** 14 (9) 1284.
20. Veith G.D., Mekenyan O.G., *Quant. Struct.–Act. Relat.* **1993** 12 (4) 335.
21. Hermens J., de Bruijn J., Pauly J., Seinen W., in *QSAR in Environmental Toxicology–II*, Kaiser K.L.E., Ed., Dordrecht: D. Reidel, 1987, p. 135.
22. de Bruijn J., Hermens J., *Aquat. Toxicol.* **1993** 24 (3–4) 257.
23. Verhaar H.J.M., Eriksson L., Sjöström M., Schüürmann G., Seinen W., Hermens J.L.M., *Quant. Struct.–Act. Relat.* **1994** 13 (2) 133.
24. Devillers J., *SAR QSAR Environ. Res.* **2001** 11 (5–6) 397.
25. Kaiser K.L.E., Niculescu S.P., Schultz T.W., *SAR QSAR Environ. Res.* **2002** 13 (1) 57.
26. Russom C.L., Bradbury S.P., Broderius S.J., Hammermeister D.E., Drummond R.A., *Environ. Toxicol. Chem.* **1997** 16 (5) 948.
27. (a) Schultz T.W., *Chem. Res. Toxicol.* **1999** 12 (12) 1262; (b) Niculescu S.P., Kaiser K.L.E., Schultz T.W., *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **2000** 39 (3) 289; (c) Cronin M.T.D., Schultz T.W., *Chem. Res. Toxicol.* **2001** 14 (9) 1284.
28. Schultz T.W., Sinks G.D., Bearden A.P., in *Comparative QSAR*, Devillers J., Ed., London: Taylor and Francis, 1998, p. 52.

## Новые достижения в химии функциональных производных оксазола

Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б., Зябрев В.С.

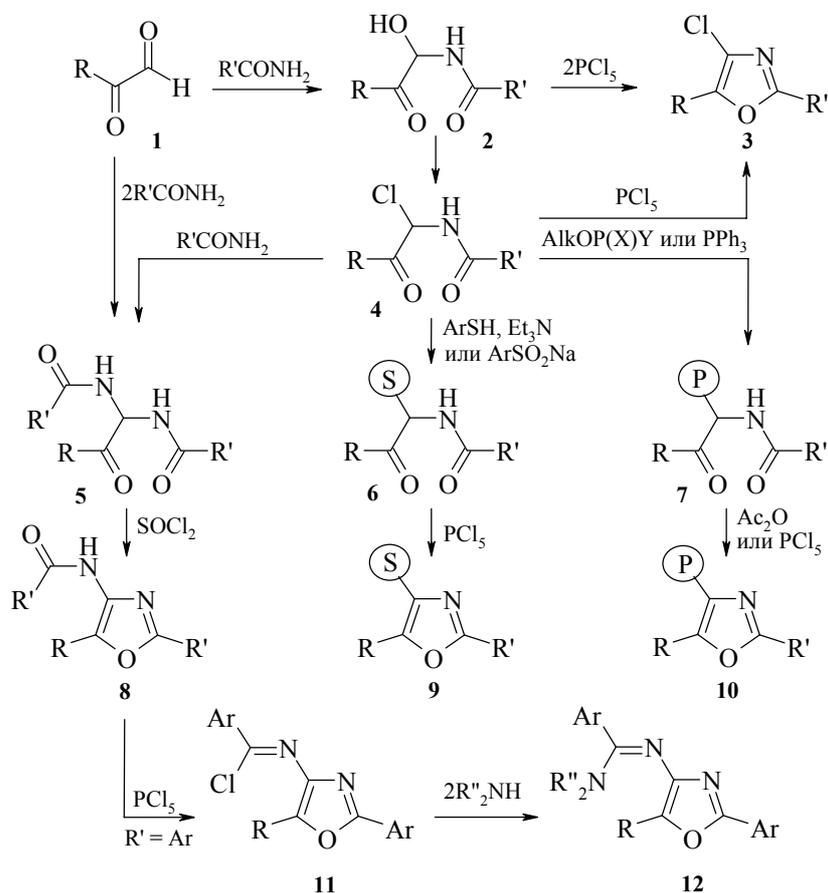
*Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины  
02094, Киев, ул. Мурманская, 1*

За последние 20 лет химия функциональных производных оксазола развивалась очень интенсивно, что связано не только с общим прогрессом в изучении различных циклизаций, но и с уникальной способностью оксазольного кольца к превращению в другие гетероциклические системы, а также с поисками биоактивных препаратов среди синтетических и природных производных оксазола. Новейшие работы в этой области еще не обобщены, поскольку важнейшие обзоры и монографии [1–9], в которых рассмотрены различные аспекты химии оксазола, включают литературу в лучшем случае до середины 1980-х годов. К сожалению, в рамках этого доклада невозможно даже бегло упомянуть все новые работы, связанные с развитием препаративных синтезов интересных типов замещенных оксазолов. Поэтому ограничимся обобщением в основном тех исследований, которые в течение 30 лет проводились в нашей лаборатории [10–84].

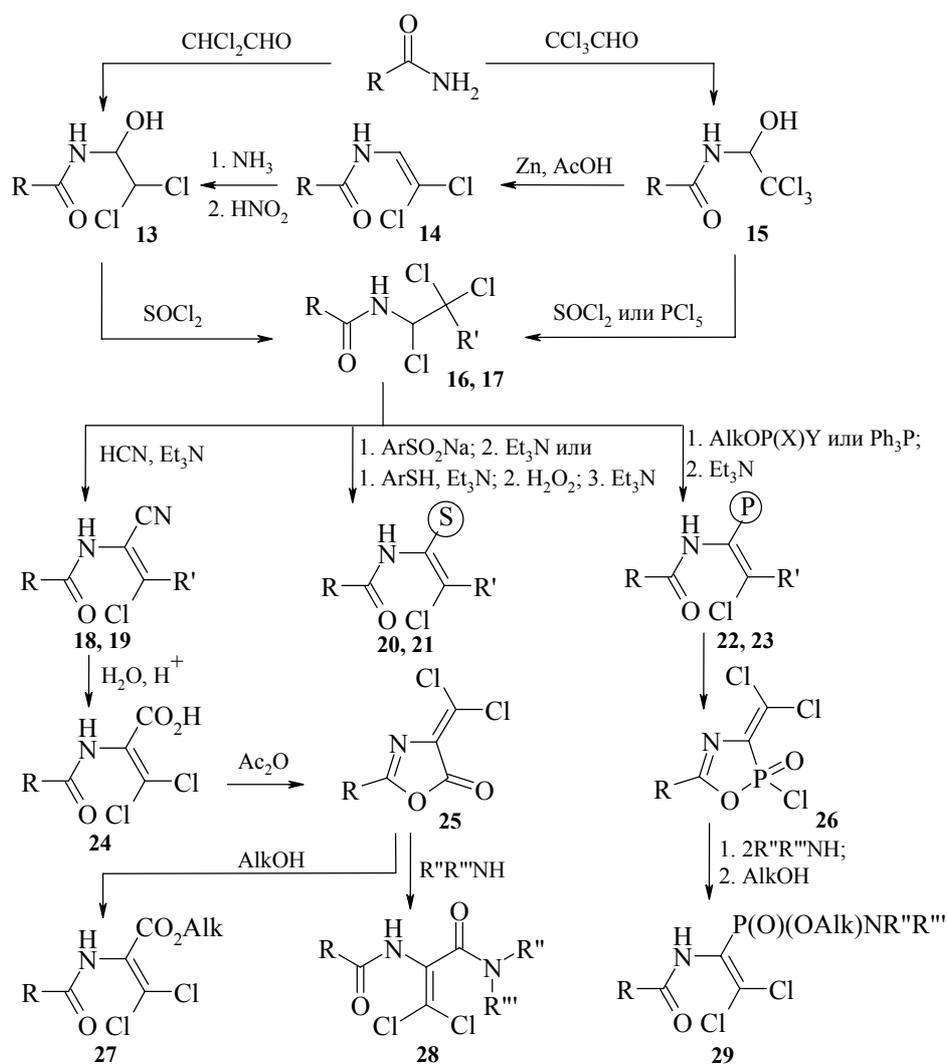
Отметим, прежде всего, применение давно известного метода Робинсона–Габриэля для получения новых 4-функциональнозамещенных производных оксазола [13, 18, 47, 77, 81]. Ключевую роль в этих синтезах играют продукты присоединения амидов карбоновых кислот к фенилглиоксалу и его аналогам (см. превращения: (1)→(2)→(3) [13], (1)→(5)→(8) [13], (2)→(4)→(6)→(9) [47, 81] и (4)→(7)→(10) [18], представленные на схеме 1). Сфера применения этого подхода уже сейчас довольно широка и будет, несомненно, расширена в будущем, поскольку реагенты **2** и **4** вполне доступны, а выходы различных новых производных оксазола **8–12** с N-, S- и P-содержащими группами в положении 4 кольца достаточно высоки. Применение амидофенацилирующих агентов **4** вовсе не ограничивается синтезами замещенных оксазолов, поскольку они пригодны для получения производных целого ряда других азолов и азинов [14].

Очень важными реагентами для синтеза функциональных производных оксазола оказались также разнообразные хлорсодержащие енамиды, которые в свою очередь получают из доступных продуктов присоединения амидов карбоновых кислот, карбаматов и мочевины к дихлорацетальдегиду и хлоралу. Синтезы амидоалкилирующих средств **13–17** подробно рассмотрены в нашей монографии [85], а применение их для получения  $\alpha$ -функционализированных енамидов **18–24**, содержащих к тому же один или два атома хлора в  $\beta$ -положении винильного остатка, обобщено на схеме 2 [10, 12, 15–17, 20–22, 24, 31, 33, 34, 40, 48, 52–54, 62, 63].

Для модификации функциональных заместителей в енамидах с успехом использованы реакционноспособные 2-алкил(арил)-4-дихлорметил-5(4H)оксазолиноны **25**, а также их фосфорильные аналоги **26**. Укажем, в частности, на такие превращения: (25)→(27) или (28) [17, 21], (26)→(29) [31, 33, 34].



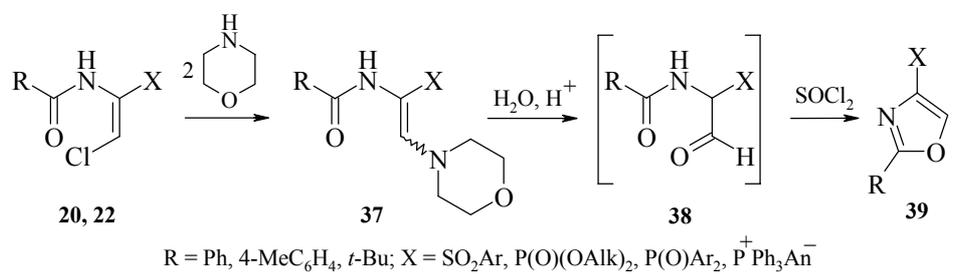
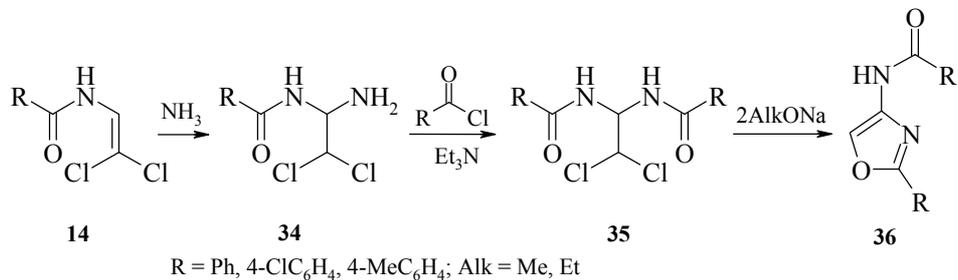
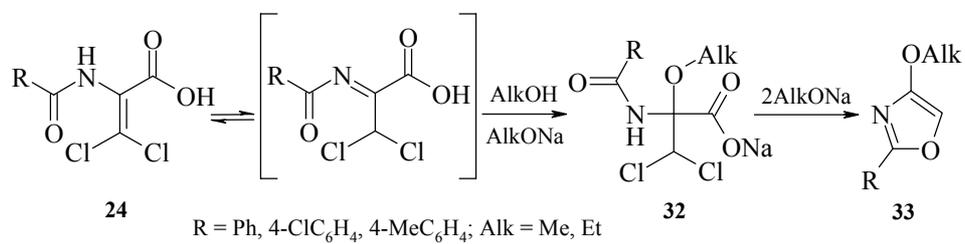
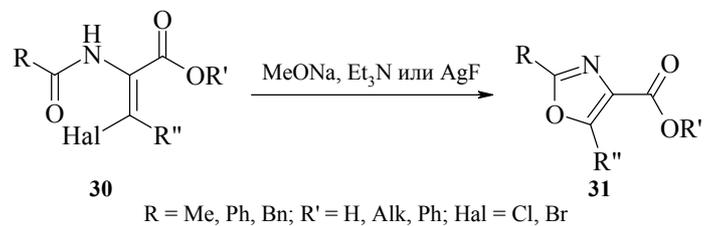
Все, представленные на схеме 2 типы хлорсодержащих енамидов, способны к региоселективным циклизациям, которые приводят к моно-, ди- и трифункциональнозамещенным оксазолам. Так, из схемы 3 видно, что давно найденную циклизацию (30)→(31) [86, 87] удалось дополнить новыми подходами: (24)→(32)→(33), (14)→(34)→(35)→(36) и (20, 22)→(37)→(38)→(39), которые дают возможность вводить в положение 4 оксазольного кольца алкоксигруппы [29], ациламинные остатки [46, 49], арилсульфонильные группы [52], а также различные фосфорсодержащие заместители [48].

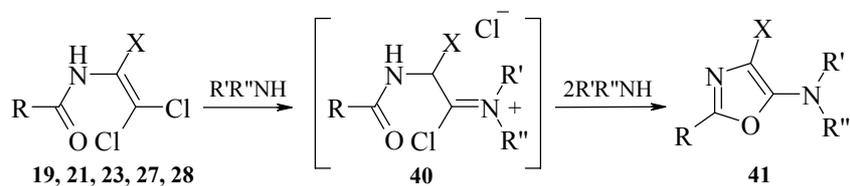


R = H, Alk, OAlk, Ar, Het и др.; R' = H (16, 18, 20, 22), Cl (17, 19, 21, 23);

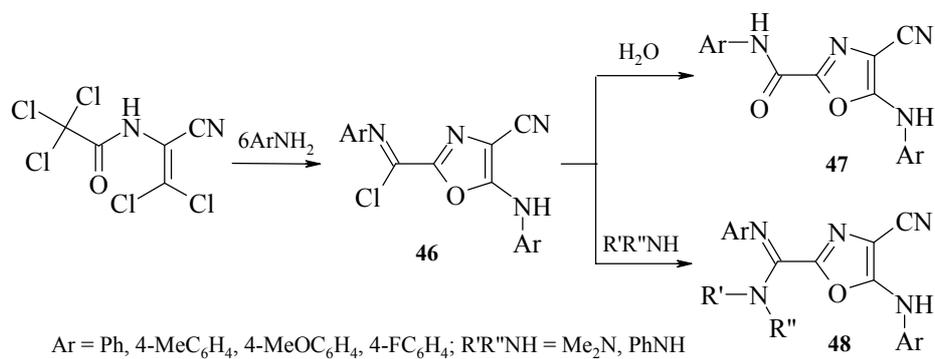
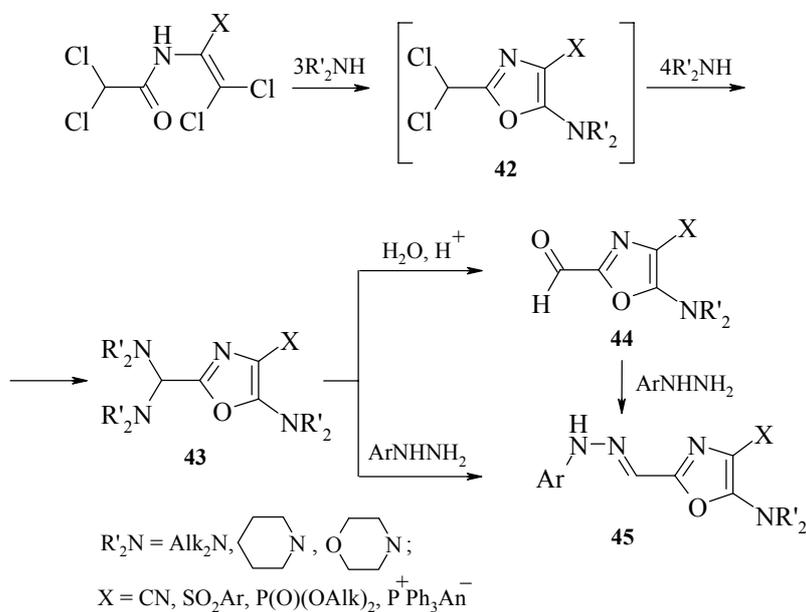
(S) = SO<sub>2</sub>Ar, SO<sub>2</sub>Alk; (P) = P(O)(OAlk)<sub>2</sub>, P(O)(OAlk)Ar, P(O)Ar<sub>2</sub>, P<sup>+</sup>Ph<sub>3</sub>Cl<sup>-</sup>

Еще более важными оказались циклоконденсации дихлорсодержащих енамидов **19** и их аналогов с аммиаком, первичными и вторичными аминами, гидразином и арилгидразинами, которые приводят к целому ряду неизвестных ранее ди- и трифункциональных производных оксазола **41**, **43–48** (схема 4).





$\text{R} = \text{H, Alk, Ar, Het, изредка AlkO, AlkNH, Alk}_2\text{N, ArNH};$   
 $\text{R'R''N} = \text{NH}_2, \text{AlkNH, Alk}_2\text{N, ArNH, Alk(Ar)N, H}_2\text{NNH, ArNHNH и др.};$   
 $\text{X} = \text{CN, C(O)OAlk, C(O)NH}_2, \text{C(O)NHCOR, SO}_2\text{Alk, SO}_2\text{Ar, P(O)(OAlk)}_2,$   
 $\text{P(O)Ph}_2, \text{P}^+\text{Ph}_3\text{An}^-$



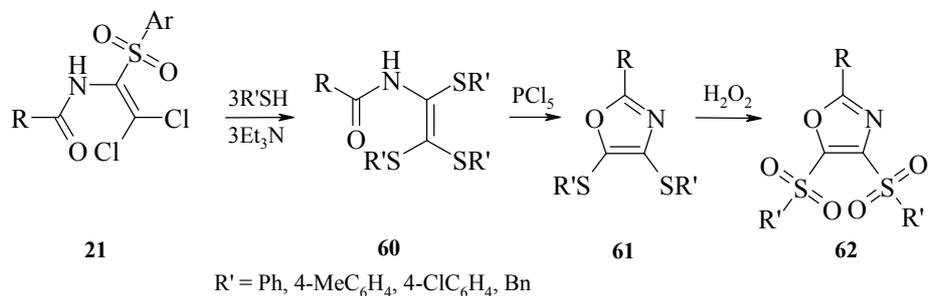
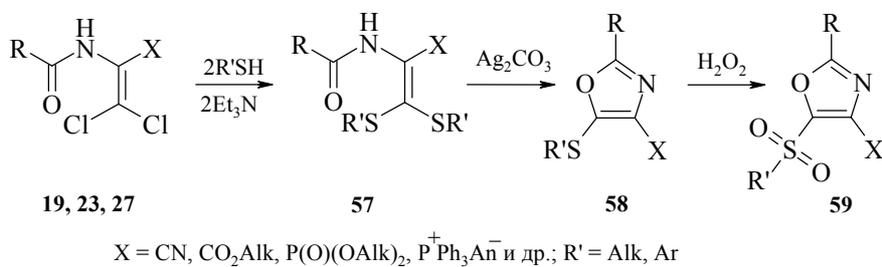
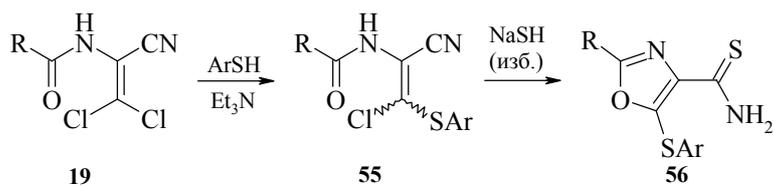
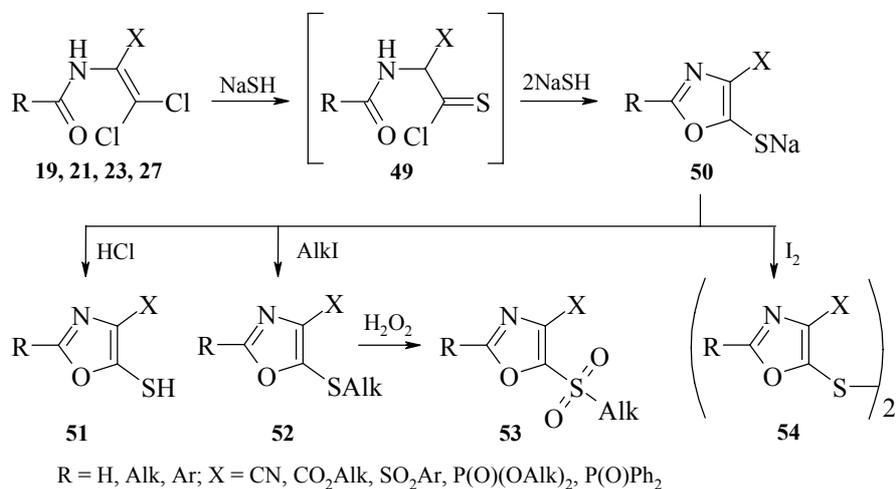
Область применения таких циклизаций, разработанных независимо украинскими и японскими исследователями, весьма обширна [10–12, 15–17, 23, 25, 26, 32, 38, 40, 44, 50, 53, 55, 61, 64, 83, 88–90]. Сначала образуются, вероятно, промежуточные соединения **40**, которые вполне направленно превращаются в 4,5-дифункциональнозамещенные оксазолы **41**. Изредка подобным способом удается синтезировать и 2,4,5-трифункциональнозамещенные оксазолы **43–45** [57, 66, 68, 81, 83] и **46–48** [25]. Все эти превращения существенно дополняют другие подходы к синтезу производных 5-амино-1,3-оксазола, которые обобщены ранее [8].

Дихлорсодержащие енамиды **19** и их аналоги циклизуются не только при действии аминов, но и в результате обработки их гидросульфидом натрия [35, 53, 84]. Детальный механизм этой циклоконденсации, представленной на схеме 5, не выяснен, но весьма вероятно, что ключевую роль играют реакционноспособные промежуточные продукты **49**, которые получают вследствие замещения одного из подвижных атомов хлора в енамидах на меркаптогруппу. В дальнейшем протекает циклизация, и образуются соединения **50**, которые использованы для получения неизвестных ранее 5-меркапто-1,3-оксазолов **51** и их производных **52–54** [35, 53, 69, 84].

Для синтеза 5-алкилтиозамещенных оксазолов, кроме превращения (**50**)→(**52**) [35, 53, 84], удобно применять циклизацию (**57**)→(**58**) [71, 91], которая протекает в мягких условиях в присутствии карбоната серебра. Таким же способом удалось синтезировать и ряд 5-арилтио-4-Х-1,3-оксазолов, в которых Х = CN, COOAlk, P(O)(OAlk)<sub>2</sub> и другие электроноакцепторные группы [71, 83].

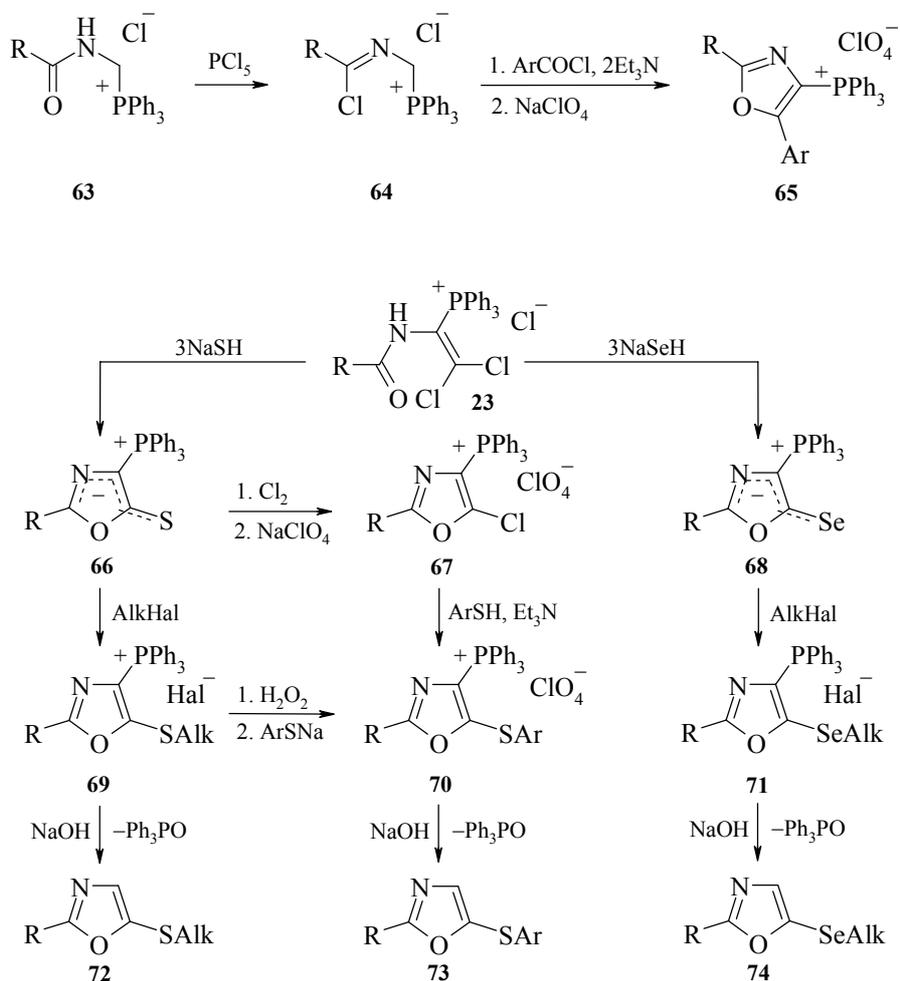
Для получения производных 5-меркаптооксазола, не содержащих заместителей в положении 4 кольца, с успехом использованы фосфониевые производные дихлорсодержащих енамидов **23**, которые легко превращаются при действии гидросульфида натрия в илид-бетаины **66** [30, 32, 38] (схема 6). Несмотря на мезомерный характер высокополярных соединений **66**, они вполне региоселективно алкилируются, что оказалось важным при осуществлении цепи последовательных превращений (**66**)→(**69**)→(**72**), которая незаменима для препаративного получения 2-алкил(арил)-4-алкилтио-1,3-оксазолов [38]. Другие направления использования доступных фосфониевых реагентов **63**, **66–68** и **78** для синтеза замещенных оксазолов **65** [45, 65], **73** [38], **74** [42] и **80** [59, 82] представлены на схеме 6. Следует отметить, что важные особенности фосфониевых синтезов многих производных азолов и азинов более подробно рассмотрены нами недавно в двух обзорах [72, 92].

Таким образом, на основе доступных продуктов присоединения амидов карбоновых кислот к формальдегиду, дихлорацетальдегиду, хлоралю, фенилглиоксалу и его аналогам удалось разработать удобные способы синтеза целого ряда 4- и 5-функциональных производных оксазола, которые не были доступны ранее. Особенно интересными оказались такие замещенные 5-меркапто-, 5-амино- и 5-гидразино-1,3-оксазолы, которые способны превращаться вследствие прототропии в неароматические производные 2-оксазолина, а затем претерпевать дальнейшие рециклизации. Некоторые из них представлены на схеме 7. Строение производных тиазола **83**, **88**, 1,3,4-оксадиазола **91** и 1,3,4-тиадиазола **92**, которые получены вследствие рециклизации соответствующих замещенных оксазолов, надежно доказано при помощи комплексного химического, спектрального и рентгеноструктурного исследования [43, 70, 71, 76, 80, 83, 93].



Интересно, что S-алкильные производные субстратов **51** не способны к прототропии и поэтому не могут превращаться в промежуточные неароматические структуры – аналоги насыщенных азлактонов, способные особенно легко расщепляться различными агентами, содержащими подвижный атом водорода, а затем вступать в последующую рециклизацию. Новые рециклизации **(89)**→**(91)** и **(90)**→**(92)** относятся по структурным признакам к обособленной группе перегруппировок с участием боковых цепей азолов, которые изучены Катрицким А. и другими исследователями [94].

Схема 6



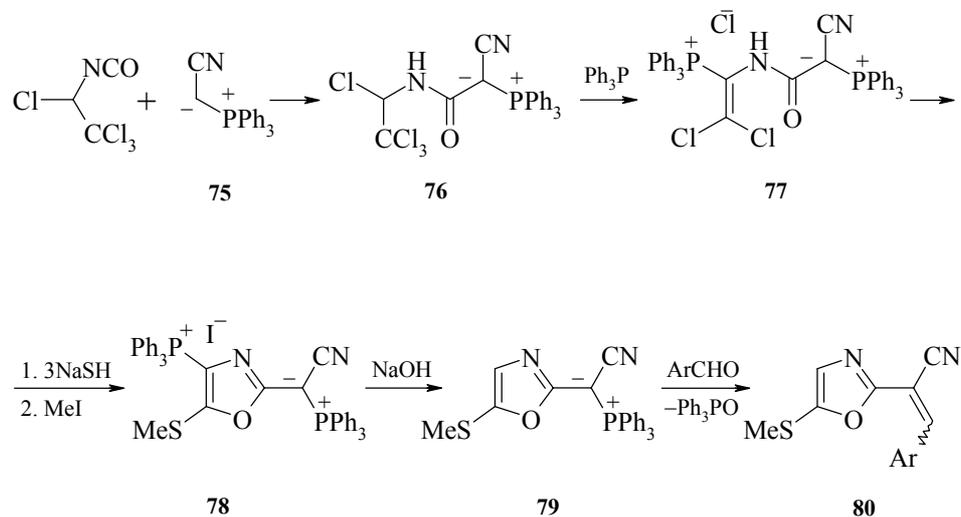
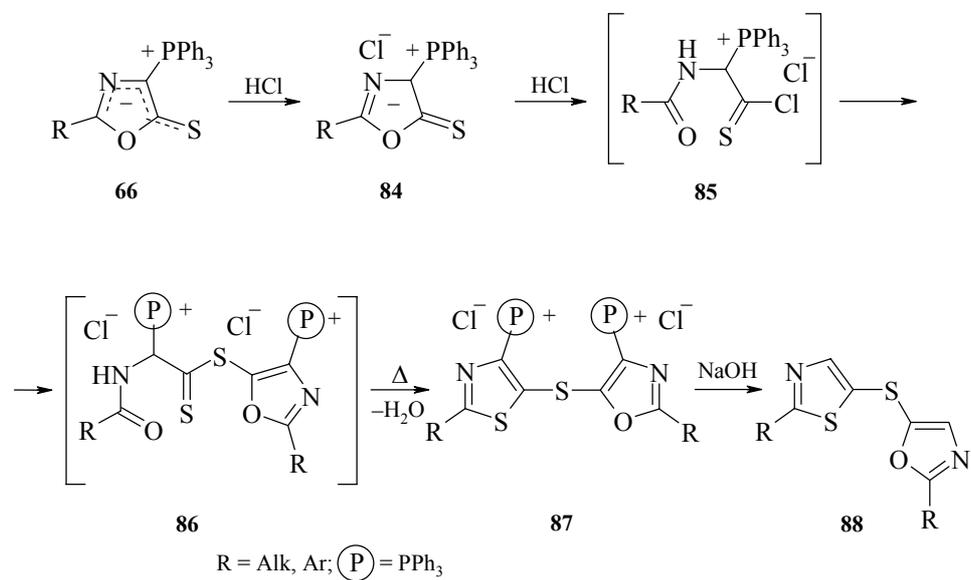
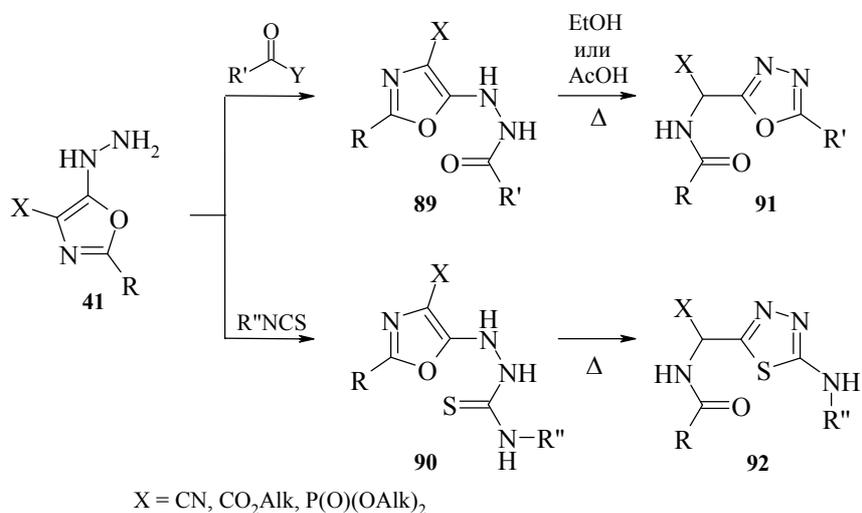
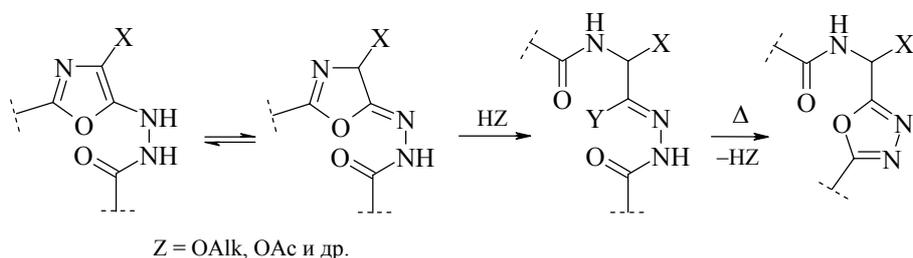


Схема 7



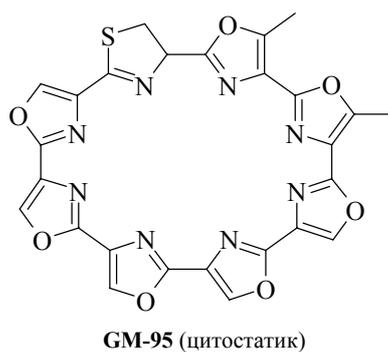
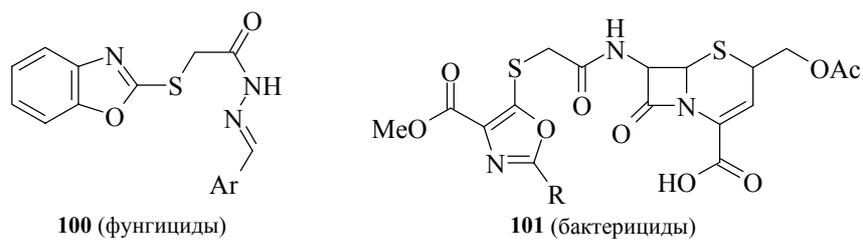
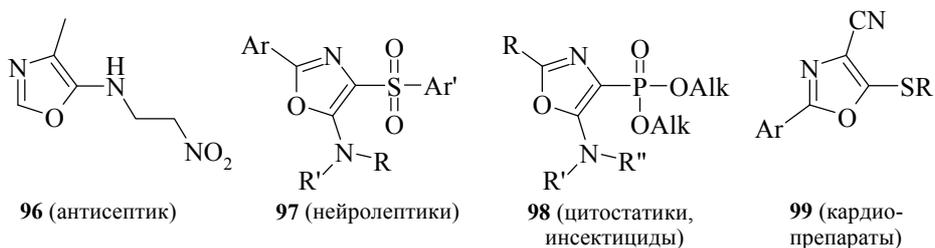
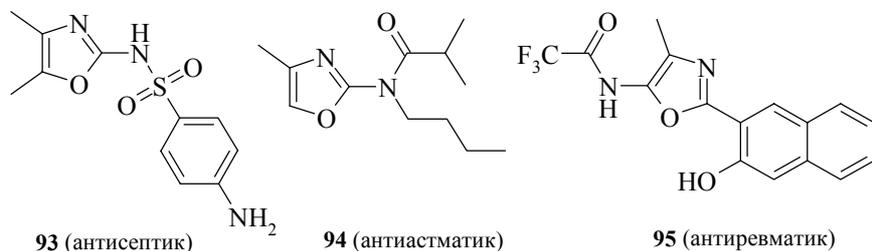


Следует отметить, что даже длительное нагревание субстратов **89** в апротонных растворителях не приводит к образованию соединений **91**, которые легко получаются при проведении реакции в этаноле или уксусной кислоте. Это явление хорошо согласуется с такой вероятной последовательностью превращений.



Детальный механизм превращений: **(81)**→**(83)** [43, 71], **(66)**→**(87)** [43, 80], и **(89)**→**(91)** [70, 93] нельзя считать окончательно выясненным, но препаративная ценность указанных процессов не вызывает сомнения. Именно в таких рециклизациях проявляется своеобразие функциональнозамещенных оксазолов, которые существенно отличаются в химическом отношении от подобных производных триазола и имидазола.

В заключение заметим, что интенсивные исследования новых типов замещенных оксазолов обусловлены не только способностью некоторых из них вступать в реакцию Дильса–Альдера или претерпевать своеобразные рециклизации, но и связаны с поисками эффективных биорегуляторов широкого спектра действия. В настоящее время известно уже более 500 биоактивных производных оксазола синтетического и природного происхождения. Ниже приведены только некоторые несложные по строению биорегуляторы – производные 2- и 5-амино-, а также 2- и 5-меркапто-1,3-оксазолов (см. препараты **93**–**101**).



Эти и многие другие производные оксазола чаще всего обладают вполне выраженной антимикробной, цитостатической, нейролептической, противовоспалительной, анальгетической или антидиабетической активностью [2, 8, 80, 95–102].

Особо укажем на разработанные впервые в нашей лаборатории препаративные синтезы двух интересных типов дифункциональнозамещенных оксазолов **97**, **98**, включающих уже более 100 отдельных представителей, среди которых удалось найти эффективные нейролептики [99], цитостатики [100] и инсектоакарициды [101]. К тому же, в последние годы из различных бактерий выделен ряд макроциклических антибиотиков оксазольной природы. К ним относится, в частности, хорошо исследованный вирджиниямицин-М [8], а также недавно найденный препарат GM-95 [102], который обладает ярко выраженным антибластическим действием.

Таким образом, в течение последнего двадцатилетия стало очевидным, что среди производных оксазола, которые еще не так давно считались неперспективными для поиска различных биорегуляторов, скрыто значительное количество эффективных фармпрепаратов и пестицидов. Поэтому разработка синтезов новых типов производных оксазола, а также исследование их биологического действия представляет несомненный интерес.

## Литература

1. Wiley R.H., *Chem. Rev.* **1945** 37 408.
2. Корнфорт Дж., в кн. *Гетероциклические соединения*, под ред. Эльдерфильда Р., М.: Издательство иностранной литературы, 1961, т. 5, с. 242.
3. Lakham R., Ternai B., in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katritzky A.R., Boulton A.J., Eds., New York: Academic Press, 1974, vol. 17, p. 99.
4. Turchi I.J., Dewar M.J.S., *Chem. Rev.* **1975** 75 385.
5. Пешакова Л.С., Калчева В.Б., Симов Д.А., *ХГС* **1981** (8) 1011.
6. Иванова С.Н., Мельников Н.Н., Климкина Л.П. и др., в сб. *Реакции и методы исследования органических соединений*, под ред. Кнунянца И.Л., Мельникова Н.Н., Симонова В.Д., М.: Химия, 1983, с. 72.
7. Boyd G.V., in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Potts K.T., Ed., Oxford: Pergamon Press, 1984, vol. 6, p. 177.
8. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Oxazoles*, Turchi I.J., Ed., New York: Wiley, 1986, p. 1064.
9. Драч Б.С., *ХГС* **1989** (6) 723.
10. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Кисиленко А.А. и др., *ЖОрХ* **1973** 9 (9) 1818.
11. Драч Б.С., Свиридов Э.П., *ЖОрХ* **1973** 43 (7) 1648.
12. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Лавренюк Т.Я., *ЖОрХ* **1974** 10 (6) 1271.
13. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Сеница А.Д., *ЖОрХ* **1973** 9 (11) 1973.
14. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Сеница А.Д., *ХГС* **1974** (7) 928.
15. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Шатурский Я.П., *ЖОХ* **1974** 44 (8) 1272.
16. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Кирсанов А.В., *ЖОХ* **1975** 45 (1) 12.
17. Драч Б.С., Миськевич Г.Н., *ЖОрХ* **1974** 10 (11) 2315.
18. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Сеница А.Д., *ЖОХ* **1975** 45 (6) 1251.
19. Драч Б.С., Лобанов О.П., *ЖОХ* **1974** 44 (12) 2779.
20. Драч Б.С., Миськевич Г.Н., Лавренюк Т.Я., *ЖОрХ* **1976** 12 (2) 421.
21. Драч Б.С., Мартынюк А.П., Миськевич Г.Н., *ЖОрХ* **1976** 12 (10) 2238.

22. Драч Б.С., Лобанов О.П., *ЖОХ* **1976** 46 (6) 1417.
23. Драч Б.С., Миськевич Г.Н., *ЖОрХ* **1977** 13 (7) 1398.
24. Драч Б.С., Лобанов О.П., *ЖОХ* **1977** 47 (9) 1994.
25. Драч Б.С., Миськевич Г.Н., *ЖОрХ* **1978** 14 (3) 501.
26. Драч Б.С., Миськевич Г.Н., *ЖОрХ* **1978** 14 (3) 508.
27. Драч Б.С., Миськевич Г.Н., *ЖОрХ* **1978** 14 (5) 943.
28. Драч Б.С., Лобанов О.П., *ЖОХ* **1978** 48 (9) 1994.
29. Драч Б.С., Седлов А.И., Миськевич Г.Н., *ЖОрХ* **1978** 14 (9) 1827.
30. Драч Б.С., Лобанов О.П., Мартынюк А.П., *ЖОХ* **1979** 49 (3) 717.
31. Драч Б.С., Лобанов О.П., Ковалев В.А., *ДАН Укр. ССР, Сер. Б* **1978** (12) 1102.
32. Лобанов О.П., Мартынюк А.П., Драч Б.С., *ЖОХ* **1980** 50 (10) 2248.
33. Лобанов О.П., Драч Б.С., *ЖОХ* **1980** 50 (9) 2142.
34. Лобанов О.П., Драч Б.С., *ЖОХ* **1982** 52 (5) 1122.
35. Виноградова Т.К., Кисиленко А.А., Драч Б.С., *ЖОрХ* **1982** 18 (9) 1864.
36. Броварец В.С., Лобанов О.П., Драч Б.С., *ЖОХ* **1982** 52 (6) 1438.
37. Броварец В.С., Лобанов О.П., Драч Б.С., *ЖОХ* **1983** 53 (3) 660.
38. Броварец В.С., Лобанов О.П., Драч Б.С., *ЖОХ* **1983** 53 (9) 2015.
39. Броварец В.С., Лобанов О.П., Виноградова Т.К. и др., *ЖОХ* **1984** 54 (2) 288.
40. Мартынюк А.П., Броварец В.С., Лобанов О.П. и др., *ЖОХ* **1984** 54 (10) 2186.
41. Лобанов О.П., Броварец В.С., Драч Б.С., *ЖОХ* **1985** 55 (4) 940.
42. Броварец В.С., Драч Б.С., *ЖОХ* **1986** 56 (2) 321.
43. Броварец В.С., Лобанов О.П., Кисиленко А.А., *ЖОХ* **1986** 56 (7) 1492.
44. Червоный В.А., Харченко А.В., Драч Б.С., *ЖОрХ* **1988** 24 (2) 453.
45. Смолий О.Б., Броварец В.С., Драч Б.С., *ЖОХ* **1988** 58 (7) 1670.
46. Виноградова Т.К., Драч Б.С., Кухарь В.П., *ДАН Укр. ССР, Сер. Б* **1987** (12) 37.
47. Червоный В.А., Зябрев В.С., Харченко А.В. и др., *ЖОрХ* **1989** (12) 2597.
48. Степко О.П., Броварец В.С., Кург В.В., *ДАН Укр. ССР, Сер. Б* **1989** (3) 60.
49. Виноградова Т.К., Туров В.В., Драч Б.С., *ЖОрХ* **1990** 26 (6) 1302.
50. Сеферов С.О., Харченко О.В., Драч Б.С., *ДАН Укр. ССР, Сер. Б* **1990** (7) 59.
51. Броварец В.С., Выджак Р.Н., Драч Б.С., *ЖОХ* **1991** 61 (5) 1264.
52. Руденко Е.А., Сеферов С.О., Червоный В.А., *Укр. хим. журн.* **1991** 57 (5) 530.
53. Червоный В.А., Харченко А.В., Драч Б.С., *Укр. хим. журн.* **1991** 57 (4) 415.
54. Харченко А.В., Сеферов С.О., Зябрев В.С., *Укр. хим. журн.* **1993** 59 (6) 637.
55. Броварец В.С., Выджак Р.Н., Драч Б.С., *ЖОХ* **1993** 63 (1) 80.
56. Броварец В.С., Выджак Р.Н., Виноградова Т.К. и др., *ЖОХ* **1993** 63 (1) 87.
57. Броварец В.С., Выджак Р.Н., Виноградова Т.К. и др., *ЖОХ* **1994** 64 (6) 1048.
58. Van Meervelt L., Schuerman G., Brovarets V.S., *Tetrahedron* **1995** 51 (5) 1471.
59. Смолий О.Б., Панчишин С.Я., Будник П.В. и др., *ЖОХ* **1997** 67 (3) 391.
60. Броварец В.С., *ЖОХ* **1998** 68 (1) 167.
61. Броварец В.С., Пильо С.Г., Романенко Е.А. и др., *ЖОХ* **1998** 68 (2) 347.
62. Харченко О.В., *Доп. НАН України* **1999** (1) 161.
63. Харченко О.В., *Доп. НАН України* **1998** (12) 152.
64. Броварец В.С., Пильо С.Г., Чернега А.Н. и др., *ЖОХ* **1999** 69 (10) 1646.
65. Смолий О.Б., Панчишин С.Я., Романенко Е.А. и др., *ЖОХ* **1999** 69 (10) 1652.
66. Выджак Р.Н., Броварец В.С., Пильо С.Г. и др., *ЖОХ* **2002** 72 (2) 226.
67. Броварец В.С., Выджак Р.Н., Пильо С.Г. и др., *ЖОХ* **2001** 71 (11) 1822.
68. Пильо С.Г., Броварец В.С., Романенко Е.А. и др., *ЖОХ* **2002** 72 (11) 1828.

69. Бабий С.Б., Зябров В.С., Драч Б.С. и др., *ЖОХ* **2001** 37 (8) 1208.
70. Броварец В.С., Пильо С.Г., Попович Т.П. и др., *ЖОХ* **2001** 71 (11) 1930.
71. Пильо С.Г., Броварец В.С., Виноградова Т.К. и др., *ЖОХ* **2002** 72 (11) 1818.
72. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б., *ЖОХ* **2002** 72 (11) 1764.
73. Выджак Р.Н., Броварец В.С., Виноградова Т.К. и др., *Тез. XVIII-ой Укр. конф. по органической химии*, Днепропетровск, 1998, с. 83.
74. Драч Б.С., Броварец В.С., Виноградова Т.К. и др., *Тез. междунар. конф. "Химия азотсодержащих гетероциклов"*, Харьков, 2000, с. 10.
75. Броварец В.С., Смолий О.Б., Зябров В.С. и др., *Тез. I-ой Всерос. конф. по химии гетероциклов*, Суздаль, 2000, с. 113.
76. Пильо С.Г., Броварец В.С., Выджак Р.Н. и др., *Тез. I-ой Всерос. конф. по химии гетероциклов*, Суздаль, 2000, с. 315.
77. Белога А.Г., Выджак Р.Н., Харченко А.В. и др., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 39.
78. Пильо С.Г., Броварец В.С., Виноградова Т.К., *Тез. XIX-ой Укр. конф. по органической химии*, Львов, 2001, с. 457.
79. Головченко А.В., Броварец В.С., Пильо С.Г. и др., *Тез. междунар. симпозиума, посвященного 100-летию академика А.В. Кирсанова*, Киев, 2002, с. 80.
80. Броварец В.С., Синтезы биорегуляторов гетероциклической природы на основе ациламинозамещенных винилфосфониевых солей и их аналогов, *Дисс. д-ра хим. наук*, Киев: ИБОНХ, 1999.
81. Харченко А.В., Применение S-амидоалкилирования в синтезах функциональных производных азотистых гетероциклов, *Дисс. д-ра хим. наук*, Днепропетровск: ДХТУ, 1999.
82. Панчишин С.Я., Фосфониевые илиды с азотсодержащими группами – перспективные реагенты для гетероциклизаций, *Дисс. канд. хим. наук*, Киев: ИБОНХ, 2001.
83. Пильо С.Г., Синтезы новых производных азолов на основе 2-ациламино-3,3-дихлоракилонитрилов и их аналогов, *Дисс. канд. хим. наук*, Киев: ИБОНХ, 2002.
84. Бабий С.Б., Новые превращения  $\alpha$ -арилсульфонилзамещенных енамидов и родственных реагентов в производные азотистых гетероциклов, *Дисс. канд. хим. наук*, Киев: ИБОНХ, 2003.
85. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б., *Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов*, Киев: Наукова думка, 1992.
86. Pflieger R., Strandtmann M., *Chem. Ber.* **1957** 90 (8) 1455.
87. Кильдишева О.В., Линькова М.Г., Кнунянц И.Л., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1958** (11) 1348.
88. Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N., *Chem. Pharm. Bull.* **1976** 24 (5) 924.
89. Matsumura K., Shimadzu H., Miyashita O., *Chem. Pharm. Bull.* **1976** 24 (5) 941.
90. Scheidecker S., Köckritz A., Schnell M., *J. Prakt. Chem.* **1990** 332 (6) 968.
91. Matsumura K., Miyashita O., Shimadzu H., *Chem. Pharm. Bull.* **1976** 24 (5) 948.
92. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 1, с. 69.

93. Пильо С.Г., Броварец В.С., Виноградова Т.К. и др., *ЖОХ* **2001** 71 (2) 310.
94. Boulton A.J., Katritzky A.R., Hamid A.M., *J. Chem. Soc. C* **1967** (20) 2005.
95. Negwer M., *Organic-Chemical Drugs and their Synonyms*, Berlin: Acad. Verl., 1994, vol. 1–4.
96. Патратий В.К., Синченко В.Г., Проданчук Н.Г. и др., *Микробиол. журн.* **1989** 51 (3) 48.
97. *Derwent World Drug Index*, 1996.
98. *Derwent World Drug Index*, 1998.
99. Greiner H., Bartoszyk G., Boettcher H., *et al.*, Ger. Appl. DE-858 593, 1998.
100. Броварец В.С., Шарыкина Н.И., Кудрявцева И.Г. и др., Патент Украины 17 144, *Бюлл. Укр.* **1997** (5).
101. Протопопова Г.В., Дзюбан А.Д., Нестеренко Н.И., А. с. СССР 488 527, 1975.
102. Seto H., Shin-Ya K., Заявка Японии JP-302 634, 1998.

## Компьютерные подходы к конструированию лекарств

Зефилов Н.С., Палюлин В.А.

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова  
119899, Москва, Ленинские горы*

Создание новых лекарств – сложный, многостадийный процесс, занимающий 12–15 лет и требующий значительных вложений средств. Привлечение методов компьютерного молекулярного моделирования и QSAR (quantitative structure-activity relationships) на первых этапах этого процесса может позволить сократить сроки разработки лекарств на 1–3 года.

Существуют различные подходы к компьютерному конструированию лекарств. В тех случаях, когда имеется информация о пространственном строении необходимой биомишени (как правило, белковой молекулы), применяются методы прямого конструирования (structure-based). Эти методы можно подразделить на две большие группы – виртуальный скрининг в молекулярных базах данных и виртуальное конструирование лигандов (*de novo* дизайн). При отсутствии информации о строении биомишени и наличии данных о необходимой биоактивности для серии соединений используются методы непрямого поиска, главным образом QSAR. Рассмотрим подробнее перечисленные подходы.

В настоящее время в общедоступных базах данных имеются координаты атомов, полученные методами рентгеноструктурного анализа или ЯМР, для тысяч белков, многие из которых могут служить в качестве биомишеней при разработке новых лекарств. Однако для большинства белков известна лишь аминокислотная последовательность и иногда данные точечного мутагенеза, указывающие на аминокислоты, важные для связывания определенных лигандов. В последнем случае часто оказывается возможным построение пространственной модели белка–биомишени, например, по гомологии с белками, для которых известна пространственная структура. Информация же о точечных мутациях, влияющих на связывание лигандов, помогает определить сайт связывания таких лигандов. При наличии гомологии выше 70% моделирование обычно не представляет больших трудностей; при гомологии менее 30–40% могут возникать существенные проблемы с точностью модели и рекомендуется применять более усовершенствованные методы, например "метод протягивания нити". Но и при невысокой гомологии часто возможно достаточно неплохое моделирование сайта связывания лигандов (который обычно является более консервативным и для которого "локальная" гомология может оказаться достаточно высокой), а наибольшие ошибки возникают при моделировании петельных областей, как правило, достаточно удаленных от сайта связывания лигандов.

Виртуальный скрининг в молекулярных базах данных включает следующие этапы: (1) подготовка модели биомишени – расстановка зарядов на атомах, расчет молекулярных поверхностей; (2) подготовка баз данных структур органических соединений – (а) удаление противоионов, протонирование и депротонирование в соответствии с физиологическим рН, расчет физико-химических свойств, (б) моделирование пространственной структуры в базах данных, расчет зарядов на атомах;

(3) препроцессинг баз данных – удаление структур по критериям, основанным на допустимых значениях оценок физико-химических свойств, в частности липофильности, допустимому интервалу молекулярной массы, по количеству доноров и акцепторов водородной связи, по предсказанной токсичности и т.д.; (4) молекулярный докинг структур из баз данных в модель биомишени с помощью программ, основанных на оценочных функциях (scoring functions) и отбор потенциальных лигандов; (5) постпроцессинг сформированных баз потенциальных лигандов с помощью моделей QSAR. В результате мы получаем сфокусированную библиотеку потенциальных лигандов для данной биомишени. Следует отметить, что проблема разработки достаточно универсальных и надежно работающих оценочных функций (позволяющих оценить взаимодействие молекулы–лиганда с биомишенью в процессе молекулярного докинга) до сих пор остается нерешенной, однако для каждой из биомишеней возможна дополнительная "адаптация" таких функций, позволяющая существенно повысить надежность результатов докинга.

Методы виртуального конструирования лигандов (*de novo* дизайн) можно подразделить на две группы – (1) методы наращивания темплата в модели сайта связывания биомишени для улучшения взаимодействия потенциального лиганда с биомишенью и (2) методы, основанные на объединении фрагментов потенциального лиганда, важных для связывания с биомишенью и расположенных в "ключевых" точках биомишени.

Методы непрямого поиска, как правило, основаны на методологии QSAR, причем в последнее десятилетие большие успехи достигнуты при использовании трехмерных подходов, основанных на картировании биомишени путем определения формы места связывания лиганда на основе структур лигандов и количественных или качественных данных о связывании для известных лигандов. К таким методам в первую очередь относится CoMFA (метод сравнительного анализа молекулярного поля), важное значение приобретает метод CoMSIA (метод сравнительного анализа индексов молекулярного сходства).

Весьма эффективными оказались подходы, сочетающие применение методов 3D QSAR и молекулярного моделирования биомишени: построенные с помощью 3D QSAR карты электростатических и стерических полей могут быть совмещены с моделью биомишени и сопоставлены с ее строением. Такие подходы позволяют сделать более надежные выводы о строении биомишени и характере связывания с ней лигандов, поскольку основаны на сопоставлении результатов, полученных двумя независимыми методами.

Несмотря на широкое применение перечисленных выше методов не потеряли своего значения и топологические подходы к QSAR, в частности основанные на анализе фрагментного состава лигандов. Хорошие результаты дают методы, базирующиеся на топологическом совмещении структур лигандов с известной биоактивностью, построении молекулярного суперграфа и анализе связи биоактивности с локальными (атомными) параметрами (например, метод MFTA).

В докладе обсуждается применение перечисленных методов для дизайна новых кислород- и серусодержащих физиологически активных гетероциклических соединений.

## **"Неприродные" природные гетероциклы. Химия и биологическая активность необычных кислород- и серусодержащих вторичных метаболитов**

Карцев В.Г.

*InterBioScreen*  
119019, Москва, а/я 218  
e-mail: [screen@ibscreen.chg.ru](mailto:screen@ibscreen.chg.ru)

Известно, что природа в течение эволюции за много миллионов лет создала десятки тысяч биологически активных вторичных метаболитов, играющих роль эндогенных биопротекторов и биорегуляторов, многие из которых топологически высоко комплементарны по отношению к целевым рецепторам. Их биологическое действие проявляется, как правило, в малых и сверхмалых дозах. К таким биогенным средствам защиты и регуляции биоценоза относятся, например, фитоалексины (вещества, синтезирующиеся в растениях в ответ на воздействие патогенных микроорганизмов для борьбы с ними), аллелопатические агенты (минорные метаболиты высших растений, уничтожающие другие виды растений в окружающем пространстве), фитонциды, микотоксины, цитокинины, ауксины, репелленты и аттрактанты, детерренты, антифиданты, алломоны, кайромоны, ювенильные гормоны, половые феромоны и феромоны тревоги, хемотерилланты, энзимбиллизаторы и различные факторы устойчивости. Это позволяет рассматривать природные соединения как основу создания фармакологических препаратов и биорегуляторов нового поколения. Вместе с тем, современная наука расшифровала лишь ничтожный процент того, с какой целью те или иные природные соединения созданы природой, какова их роль в биоценозе и гомеостазе живых систем, а многие тысячи вторичных метаболитов, не игравших ключевых ролей в эволюционном развитии, исчезли миллионы лет тому назад и, видимо, структуры их так и останутся тайной природы.

Следуя основному принципу – целесообразности – природа, подчас, создавала и создает поразительные с точки зрения уникальности структур соединения, синтез которых часто кажется невозможным обычными методами органической химии.

С другой стороны, многие вторичные метаболиты имеют структуры, которые выглядят как типичные синтетические молекулы, содержащие "неприродные" функциональные группировки, как, например, трихлоралкильные, галогидфенольные, нитрогетероциклические, нитрильные и даже гидразиновые, оксимные, нитрильные и др. Среди природных соединений встречаются типичные мутагены, целесообразность которых в природе может быть связана с необходимостью поддержания разнообразия видов и эволюционного совершенствования.

Анализ структур известных к настоящему времени более 100000 структур природных соединений обнаруживает наличие среди них почти всех основных классов гетероциклических систем, в том числе, кислород- и серусодержащих: оксиранов, тириранов, оксетанов, оксаланов, дитиоланов, ди- и тритианов, оксазо-

лов, тиазолов, оксазинов, тиазинов, оксепинов, тиепинов и многих других, а также их многочисленных конъюгированных производных. Среди наиболее "изобретательных" продуцентов таких необычных "неприродных" природных соединений являются актиномицеты, стрептомицеты и другие микроорганизмы.

Известны природные соединения, содержащие атомы Cl, Br, F, I, B, As, Se, Mo, Fe, Al, V, в том числе входящие в гетероциклические системы.

В докладе подробно обсуждаются химия различных классов необычных кислород- и серусодержащих природных гетероциклов, их биосинтез, биологическая активность и механизмы действия на ключевые ферментные системы. Развивается ранее предложенная автором концепция влияния гетерофункциональных эндо- и экзобиотиков на металло-лигандный гомеостаз живых систем, приводятся наиболее интересные и необычные примеры полного синтеза "неприродных" природных соединений, анализируются подходы к синтезу перспективных миметиков природных соединений, которые могут быть полезны в изыскании новых лекарственных препаратов.

## Литература

1. Mann J., Davidson R.S., Hobbs J.B., *et al.*, *Natural Products: Their Chemistry and Biological Significance*, London: Longman, 1993.
2. Samuelson G., *Drugs of Natural Origin*, Uppsala: Swedish Pharmaceutical Press, 1999.
3. Ikan R., *Natural Products*, London: Academic Press, 1991.
4. Pettit G.R., Cragg G.M., Herald C.L., *Biosynthetic Products for Cancer Chemotherapy*, Amsterdam: Elsevier, 1985, vol. 5.
5. Bailey J.A., Mansfield J.M., *Phytoalexins*, Glasgow: Blackie, 1982.
6. Harborne J.B., *Introduction to Biochemical Ecology*, New York: Academic Press, 1977.
7. Bullock J.D., *The Biosynthesis of Natural Products*, London: McGraw-Hill, 1965.
8. Herout V., in *Frontiers of Bioorganic Chemistry and Molecular Biology*, Oxford, 1980.
9. Muller-Schwarze D., Silverstein R.M., *Chemical Signals: Vertebrates and Aquatic Invertebrates*, New York, 1980.
10. Лукнер М., *Вторичный метаболизм у микроорганизмов, растений и животных*, М.: Мир, 1979.
11. Семенов А.А., *Очерк химии природных соединений*, Новосибирск: Наука, 2000.
12. Племенков В.В., *Введение в химию природных соединений*, Казань, 2001.

## Новые аспекты в химии O-, S-, N-содержащих гетероциклов

Лозинский М.О.<sup>1</sup>, Шелякин В.В.<sup>1</sup>, Демченко А.М.<sup>2</sup>, Шиванюк А.Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт органической химии НАН Украины  
02094, Киев, ул. Мурманская, 5

<sup>2</sup>Черниговский педагогический университет им. Т.Г. Шевченко  
14038, Украина, Чернигов, ул. Гетьмана Полуботка, 53

Химия O-, S-, N-гетероциклических соединений и их конденсированных систем в течение последних лет интенсивно изучается. Объектом нашего исследования на первом этапе являются реакции циклоконденсации 1,3-дикарбонильных соединений гетероциклического ряда и их производных в синтезе функционально замещенных фуранов, азолов, азинов и их конденсированных аналогов. Не менее важным аспектом в теоретическом и практическом плане наших исследований было поиск, классификация и унификация методов получения замещенных 1,4-бензтиазина и его близких аналогов – важных биологически активных соединений.

В докладе рассмотрена классификация по структурному расположению 1,3-карбонильной функции следующих типов соединений – симметричные и несимметричные циклические вещества с экзоциклическим расположением 1,3-дикарбонильной функции, симметричные и несимметричные линейные соединения с эндоциклическим расположением 1,3-дикарбонильной функции и функционально замещенные соединения, полученные на основе 1,3-дикарбонильных соединений.

В плане изучения химии 1,4-бензтиазина в докладе приведены известные методы получения этого гетероцикла и дана краткая характеристика их доступности и преимущества, а также возможные пути практического применения. В докладе отмечено, что наиболее часто используется метод конденсации *o*-аминотиофенола с соединениями различных типов: 1,2-дихлорэтаном,  $\beta$ -дикетонами, 4-хлор(бутин)2-кабоновой кислотой, малеиновым ангидридом, 1,6-дифенил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-диолами,  $\alpha$ -галогенкислотами и их замещенными, 3-арил-5(4*H*)изоксазолон, трифторпировиноградной кислотой.

Близкий к этому методу – метод получения целевых производных 1,4-бензтиазина исходя из *o*-нитрозамещенных тиогликолевых кислот, реакцией Герца 2-метилсульфониланилинов при обработке трифенилфосфинбромидом с последующей обработкой фенилизотиоцианатом и гетероциклизацией под действием гидрида натрия, внутримолекулярной циклизацией 2-бензилсульфонил-1-этил-(фенил)карбоксамидобензола под действием диизопропиламида лития в растворе ТГФ.

Особого внимания заслуживает метод получения замещенных 1,4-бензтиазина, предложенный чуть раньше японскими химиками и независимо нами при взаимодействии N,N-диарилацетамидов и ариламинов этилового эфира малоновой кислоты с избытком хлористого тионила. Метод дает возможность получать многочисленные его замещенные. Среди других методов получения 1,4-бензтиазина следует упомянуть циклоконденсацию *o*-аминобисарилдисульфидов с этиловым эфиром ацетиленкарбоновой кислоты, взаимодействие бис(*o*-нитрофенил)дисуль-

фидов с диодидом самария в ТГФ, реакцией с расширением гетероцикла на примере трифторметилсульфоната-2-ацетил-метилбензотиазолия, 2-хлораллилбензтиазолов с алкоголями щелочных металлов в растворе ДМФА, а также реакцией бромидов 3-фенацилбензтиазолия с раствором гидроксида натрия в ТГФ.

Несколько ограниченное значение имеют реакции с сужением гетероцикла, реакции внутримолекулярной циклизации на примере *o*-бензил-тиоизо(тио)цианата под действием гидрида натрия и реакции замены нитрогруппы в тринитротолуоле (или 2,4,6-тринитробензамиде) бензилмеркаптаном и последующей обработкой амидов диацетоксиодбензолом в метаноле.

Отдельный интерес представляют 1,4-бензтиазин-1,1-диоксиды. Вкратце методы их получения сводятся к окислению исходных 1,4-бензтиазинов перекисью водорода в уксусной кислоте, внутримолекулярным нуклеофильным замещением атома хлора в этиловом эфире 3-ариламино-2-(2,5-дихлорфенилсульфонил)-2-пропеновой кислоты в условиях межфазного катализа, циклоконденсацией оснований Шиффа с сульфеном, генерируемым из метилсульфохлорида электрохимическим восстановлением на ртутном катоде 2-(2-нитрофенилсульфонил)-ацетонитрила в серной кислоте. Производные 1,4-бензтиазина и его конденсированные замещенные обладают широким спектром биологической активности. Среди них обнаружены препараты, обладающие свойствами блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов образования пероксидов липидов, проявляющих антибактериальную (препарат Руфлоксацин), кардиотоническую, антигипертоническую, диуретическую, противогрибковую, противовоспалительную (лечение ревматоидных артритов), анальгетическую активность, сравнимую с активностью наркотического анальгетика пентазоцина. Имеются сведения о свойствах конденсированных замещенных 1,4-бензтиазинона как ингибиторов редуктазы альдоз. При этом установлено, что замена карбонильной группы в положении 4-хинолона на сульфонильную или сульфоксидную группу (фторхинолоновые антибактериальные средства) приводит к полной потере антимикробных свойств. Всестороннее изучение медико-биологических свойств этого гетероцикла потенциально может привести к лекарственным препаратам широкого спектра действия.

*Доклад сделан по материалам обзоров: "Синтез и свойства производных 1,4-бензотиазина" и "Циклоконденсация 1,3-дикарбонильных соединений гетероциклического ряда и их производных в синтезе кислород-, азот- и серусодержащих гетероциклов", полные тексты которых опубликованы: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 305, с. 335.*

## Литература

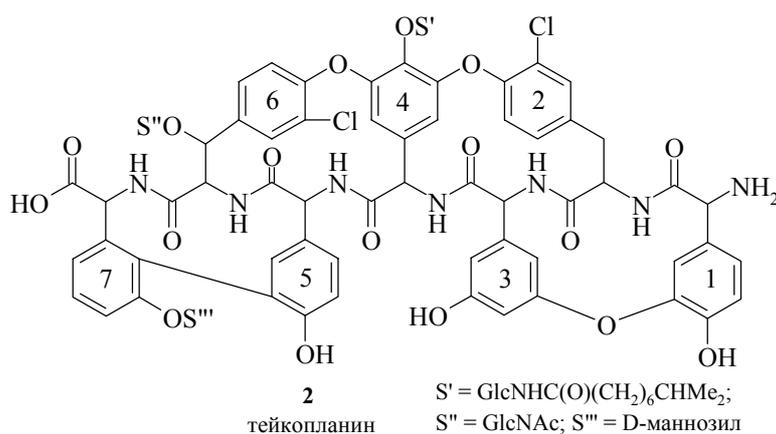
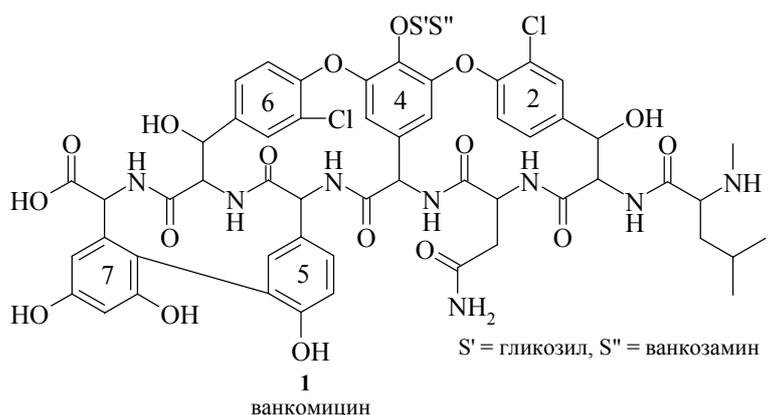
1. Brown C., Davidson R.M., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1985** 38 135.

## Антибактериальные гликопептидные антибиотики, построенные на основе азот- и кислородсодержащих макроциклов

Преображенская М.Н.

Научно-исследовательский институт  
по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе РАМН  
110021, Москва, Б. Пироговская, 11

Гликопептидные антибиотики принадлежат к важнейшему арсеналу средств для борьбы с бактериальными грам-положительными инфекциями. В настоящее время ванкомицин **1** и тейкопланин **2** применяются при лечении инфекций, устойчивых к действию других антибиотиков ( $\beta$ -лактамов, аминогликозидов и др.). Таким образом, гликопептидные антибиотики представляют собой последнюю защиту от полирезистентных бактериальных инфекций человека.



Механизм действия этих антибиотиков основан на взаимодействии связывающего кармана антибиотика, который образован водородными связями пептидного фрагмента аминокислот 2, 3, 4, 5, 6, с фрагментом D-аланил-D-аланил строящегося пептидогликана бактериальной клетки, что приводит к ее разрушению. Однако широкое и крайне опасное распространение бактериальных инфекций, резистентных к большинству применяемых в клинике антибиотиков, привело к увеличению применения ванкомицина (особенно в отделениях интенсивной терапии), и в настоящее время появились штаммы грам-положительных бактерий, резистентные к ванкомицину и тейкопланину (особенно штаммы энтерококков GRE) и штаммы стафилококков, с промежуточной (низкой) чувствительностью к гликопептидам (GISA). Показано, что ванкомицин-устойчивые энтерококки используют для построения бактериальной стенки не фрагмент D-Ala-D-Ala, а депсипептид D-Ala-D-lactate, который не может взаимодействовать со связывающим карманом гликопептида с участием 5 водородных связей, и такой комплекс является непрочным, что приводит к потере антибактериальной активности. В настоящее время нет средств борьбы с этими патогенами, которые получают все более широкое распространение.

Одним из путей создания препаратов, активных в отношении гликопептид-резистентных грам-положительных микроорганизмов, является модификация природных гликопептидов. Разработаны методы модификации гликопептидных антибиотиков, позволяющие вводить различные заместители на периферию молекулы гликопептида. Ниже представлены направления модификации антибиотика эремомицина (получен в НИИНА им. Гаузе).

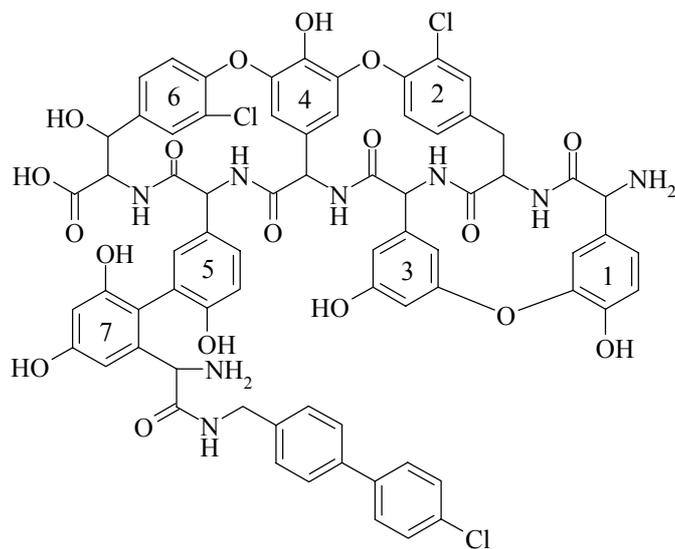
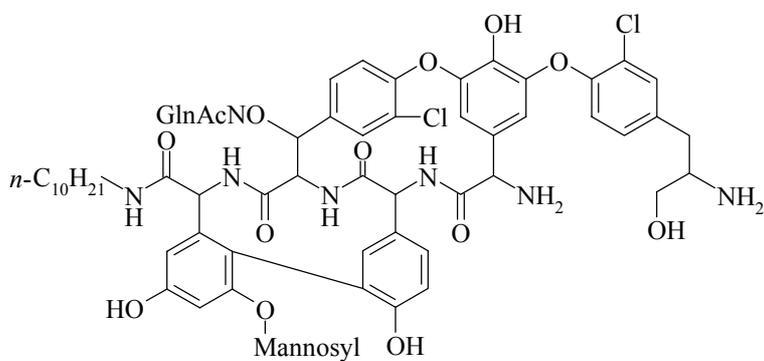


Разработаны методы дегликозилирования (получения агликона), методы избирательного ацилирования или восстановительного алкилирования аминокетильных групп

дисахаридной ветви эремомицина, методы отщепления первой аминокислоты как на антибиотике, так и на его агликоне (реакция Эдмана), методы алкилирования и избирательного ацилирования N-конца антибиотика, методы гидролиза аспарагинового фрагмента с заменой амида на алкил (арилалкил)амид, реакция Манниха, направленная избирательно в резорциновое ядро аминокислоты 7, разнообразные методы амидирования по конечной карбоксильной группе, а также несколько двойных и тройных модификаций. Индивидуальность полученных продуктов (их получено более 400) подтверждена методами ВЭЖХ, структура подтверждена методами ЯМР, а также электрофореза и избирательного гидролиза. Ряд производных эремомицина (а также аналогичные производные ванкомицина, тейкопланина, антибиотика DA 40926 и ряда других) активны в отношении гликопептид-устойчивых энтерококков и стафилококков с промежуточной чувствительностью при введении алкил- или арилалкил содержащих заместителей, содержащих C<sub>10</sub>-C<sub>12</sub> углеродных атомов, в интервале минимальных ингибирующих концентраций 2–8 мкг/мл (ванкомицин не подавляет развитие этих бактерий в концентрации >128 мкг/мл). Биохимическими методами (с использованием меченых предшественников биосинтеза бактериального пептидогликана) и методами ЯМР с использованием <sup>15</sup>N меченого эремомицина показано, что активность гидрофобных производных гликопептидов не связана с взаимодействием связывающего кармана антибиотика (не затронутого в таких полусинтетических превращениях) с D-Ala-D-Ala или D-Ala-D-Lactate и последующим ингибированием транспептидазы бактериальной стенки. Эти соединения оказались ингибиторами процесса трансгликозилирования – предыдущего этапа синтеза пептидогликана в бактериальной стенке. Недостатком таких производных, помимо низкой растворимости, является достаточно выраженная токсичность для многих из них и связывание с белками крови, следствием чего является потеря активности при их введении *in vivo* или крайне большое время выведения таких препаратов из организма (неблагоприятная фармакокинетика). Таким образом, показано, что активность гидрофобных производных в отношении гликопептид-чувствительных штаммов определяется взаимодействием связывающего кармана с D-Ala-D-Ala фрагментом строящегося пептидогликана бактерий, а также с подавлением трансгликозилазы, участвующей в построении пептидогликана. В отношении резистентных бактерий, не использующих D-Ala-D-Ala, действует только второй механизм.

Способность связывающего кармана к взаимодействию строго контролируется – она зависит не только от стереохимии аминокислот его образующих, но также от преобладания ротамеров относительно связей C-O-C и C-фенил в циклах, которое помимо всего контролируется находящимися при аминокислоте 4 углеводными остатками (прежде всего, глюкозным фрагментом). Кроме того, вся проблема усложняется тем, что антибиотики ванкомициновой группы димеризуются в растворе (по типу голова к голове, голова к хвосту и т.д.) с участием не занятых во взаимодействии с бактериальным фрагментом пептидных фрагментов и моносахарида находящегося при аминокислоте 6. Таким образом, предполагается, что, например, для эремомицина в растворе образуется тип сэндвича: -(аланил-аланил)-(эремомицин)-(эремомицин)-(аланил-аланил). Выдвигались предположения, что димеризация эремо- и ванкомицина резко усиливает их взаимодействие с мембраной бактерий, однако насколько эта ситуация реализуется *in vivo* остается неясным и в настоящее время подвергается сомнению.

Для того, чтобы понять, какую роль играет конденсированная макроциклическая система в антибактериальной активности гидрофобных гликопептидных антибиотиков, ее подвергли разрушению. Были разработаны методы отщепления первой аминокислоты (N-метил-D-лейцина) как от агликона, так и от интактного эремомицина без затрагивания гликозидных связей. Используя метод, разработанный итальянскими исследователями Malabarba A. и Ciabatti R., из тейкопланина, а также его агликона, методом исчерпывающего восстановительного расщепления пептидной связи  $\text{NaBH}_4$  были "вынуты" аминокислоты 1 и 3 (см. ниже); разрушению также подвергалась связь аминокислот 6 и 7. Однако и такие полуразрушенные гликопептидные антибиотики и их агликоны при наличии определенных гидрофобных заместителей проявляют достаточно выраженную активность в отношении GRE. Причем она становится равной активности в отношении чувствительных стафилококков.



Поскольку в таких соединениях разрушен связывающий карман, нарушена жесткая конформация макроциклического остова, нарушена способность к димеризации антибиотиков, возникает вопрос, что же лежит в основе антибактериальной активности этих соединений. Хотя антибактериальная активность гидрофобных производных гликопептидов, а также их агликонов выше у соединений с неразрушенным пептидным кором, у частично разрушенных соединений она все же остается достаточно выраженной (16–32  $\mu\text{г}/\text{мл}$ ).

Производные тейкопланина с частично разрушенным пептидным кором (отсутствуют один или два макроцикла) и выраженной антибактериальной активностью (МИК 16–32  $\mu\text{г}/\text{мл}$ ).

Что же определяет возможность взаимодействия производного антибиотика с бактериальным лигандом и последующее ингибирование мембранных трансгликозилирующих ферментов? В последние годы высказывается предположение, что при взаимодействии крупных молекул с рецептором, отвечающим структурным и термодинамическим требованиям, определяющее значение имеет кооперативное связывание лиганда с рецептором. Кооперативность – общий биохимический феномен, когда несколько процессов, независимых в других случаях, оказываются термодинамически взаимозависимыми. В ряду гликопептидов отмечены биологические эффекты, которые нельзя свести к конформационным изменениям. При невозможности конформационных изменений динамическая связь с лигандом и другие процессы оказываются структурно взаимозависимыми и кооперативными. Кооперативные взаимодействия с лигандами ослабевают с уменьшением размера молекулы и этим можно объяснить частичное снижение антибактериальной активности частично разрушенных антибиотиков по сравнению с производными неразрушенных гликопептидов.

## Литература

1. Nagarajan R., *Glycopeptide Antibiotics*, New York: Marcel Dekker, 1994.
2. Malabarba A., Nicas T.I., Thompson R.S., *Med. Res. Rev.* **1997** 17 69.
3. Павлов А.Ю., Преображенская М.Н., *Russ. J. Bioorg. Chem.* **1998** 24 570.
4. Printsevskaya S.S., Pavlov A.Y., Olsufyeva E.N., *at al.*, *J. Med. Chem.* **2002** 45 1340.
5. Loll P.J., Axelsen P.H., *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2000** 29 265.

## 3D-QSAR studies on 5,6-diarylimidazo(2,1-*b*)thiazole: Selective COX-2 inhibitors

Saxena A.K.

*Medicinal Chemistry Division, Central Drug Research Institute,  
Lucknow, 226 001 India  
e-mail: anilsak@hotmail.com*

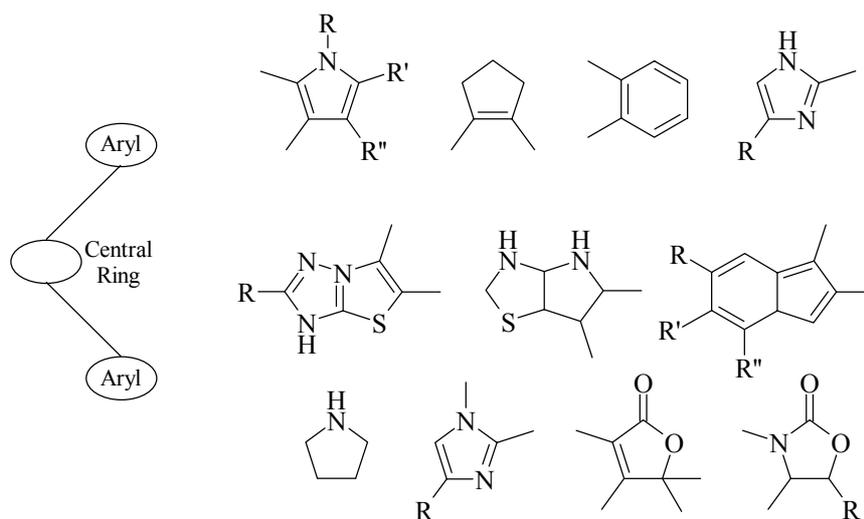
### Introduction

The suppression of pain and inflammation still continues to be a challenge despite the availability of a number of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). This is because NSAIDs not only exhibit different spectrum of analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effects but also cause gastrointestinal (GI) complications ranging from dyspepsia to fatal upper GI tract bleeding and perforation [1]. Various strategies have been employed to prevent these side effects by developing different formulations like enteric-coated tablets, dispersible tablets, etc. Recent approach is selectivity of action of NSAIDs. It is now well established that NSAIDs produce anti-inflammatory effect by inhibiting prostaglandin (PG) formation [2].

Prostaglandin endoperoxide synthase (PGHs) is the key enzyme in the PG synthesis and it has two distinct catalytic activities, viz. cyclooxygenase activity which converts arachidonic acid (AA) to PGG<sub>2</sub> and peroxidase activity which converts PGG<sub>2</sub> to PGH<sub>2</sub> [3]. The PGH<sub>2</sub> is further metabolized by specific synthase and isomerase to various prostanoids. Unlike aspirin which irreversibly blocks the COX channel of PGHs, the most of the NSAID-like ibuprofen and indomethacin produce reversible COX inhibition by competing with AA for a common binding site [3].

Epidemiological studies have shown that comparable therapeutic doses of NSAIDs have similar risk of serious GI bleeding [4]. However with the discovery of the two isoforms of PGHs [3], PGH<sub>s1</sub> (COX-1) and PGH<sub>s2</sub> (COX-2), it has been suggested that inhibition of COX-2 is responsible for the inflammatory action of NSAIDs whereas the toxic effects on the stomach and bleeding complications are due to inhibition of COX-1 [5]. The COX-1 enzyme is present in almost all cell types and is involved in various physiological functions like co-ordination of circulating hormones, protection of gastric vascular haemostasia [6]. In contrast, COX-2 is induced in pathological situations in a variety of cell types by mitogenic and inflammatory stimuli and is thus associated with inflammation [7]. Both COX isoforms are seen in most mammals, in humans the COX-1 gene is on chromosome 9 and COX-2 gene is on chromosome 1. Genetic analysis shows that COX-1 and COX-2 genes share significant homology (81–98%) across different species while single species show a significant variation (59%–62%) in genetic constitution [8]. Comparative analysis of X-ray crystal structures for COX-1 [9] and COX-2 [10] has demonstrated slight difference in amino acid composition. COX-2 presents an extra side pocket, which may be available for selective COX-2 inhibitors. This is due to the presence of Valine at position 523 in COX-2 while in COX-1 this position is occupied by isoleucine, since valine is smaller by a single methyl group, it produces a larger gap

in COX-2. Another structural difference is the presence of a small alcove in COX-2 active site created by different position of the isoleucine at 384 site between COX-1 and COX-2 [11]. These minor structural differences have allowed the development of selective agents that inhibit the active sites of COX-2 without altering the activity of COX-1 enzyme [12].



**Fig. 1.** COX-2 inhibitors.

Although COX-2 inhibitors belong to different chemical classes, such as 4,5-diarylpyrroles [13], 1,2-diarylcyclopentenes [14], Novel terphenyls [15], 5,6-diarylthiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazoles [16], 5,6-diarylimidazolo[2,1-*b*]thiazole [17], 1,2-diarylpyrroles [18], 1,2-diarylimidazole [19], 1,3,4 and 1,2,4-thiadiazole [20], thiazolones and oxazolones [21], alkoxylactones [22], 3-heteroaryloxy-4-phenyl-2(5*H*)-furanones [23], methanesulfonylphenyl [24], 4-[5-methyl-3-phenylisoxazole-4-yl]benzenesulfonamide [25], 3,4-diaryl-oxazolones [26], pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines [27], but one common feature present in most of them is diaryl substitution to a central ring (Fig. 1). The structure–activity studies suggest that sulfonamide or methyl sulfone group on *para* position of one of the aryl ring is an essential requisite required for good COX-2 activity and selectivity.

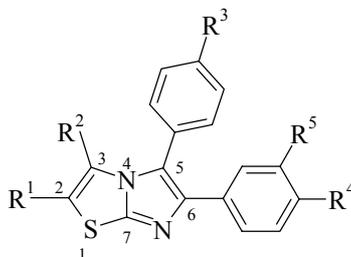
Structure-based drug design (direct design) using the x-ray derived 3D-structures of enzyme inhibitor complex have been very helpful in the process of understanding the enzyme inhibition mechanisms and in the design of selective enzyme inhibitors. However, such approaches have limitations due to non-consideration of dynamic factors such as enzyme flexibility and conformation perturbations at the active site. Hence, the approaches based on pharmacophore identification and 3D-QSAR model development (indirect design) offer a good and statistically more robust alternative to aid in the design and identification of new selective enzyme inhibitors. Several approaches to 3D-QSAR have been developed in the last ten years. The activity prediction expert system APEX-3D

is one such approach. It recognizes the pharmacophore in the biologically active molecules by comparing the different physicochemical and structural properties and their distances with respect to active and inactive analogs, and is used to predict the activity of active and inactive compounds. It finds the common features of the low energy conformations of each compound, which can be ring center, hydrophobic center, atomic charges,  $\pi$ -population and hydrogen bond donor and acceptor indexes. In order to identify the necessary structural and physicochemical requirements for selective COX-2 inhibition in 5,6-diarylthiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazoles [17a, b] (Table 1), the APEX-3D expert system has been used for the derivation of important biophore (pharmacophore) and 3D-QSAR model [17c].

### Materials and methods

The compounds chosen for the present study were obtained from the literature [17a]. The structure and biological activity data of the compounds forming the training set for all the molecules with definite  $IC_{50}$  values are shown in Table 1. The test set consisted of three standard compounds: DUP-697, Indomethacin evaluated with the training set molecules, and a very selective COX-2 inhibitor SC-558 whose activity was extrapolated by its reported activity in comparison to Indomethacin. The reported COX-2 inhibitory activity for Indomethacin and SC-558 are 0.96 and 0.0093  $\mu\text{mol}$ , respectively [17b]. The ratio between these two activities was used to extrapolate the activity value of SC 558. The reported biological activity values for selective inhibition of COX-2 were converted into  $-\log IC_{50}$ .

**Table 1.** *In vitro* COX-2 inhibitory activity of 5,6-diarylthiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazole (training set)

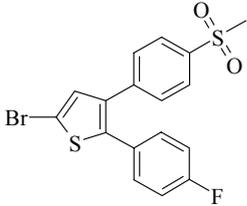
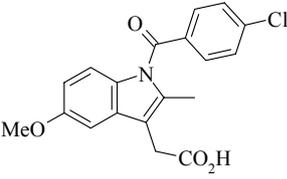
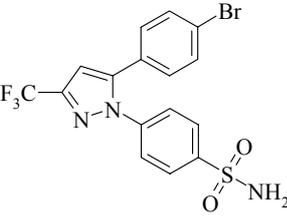


Comp. no.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	COX-2 (IC <sub>50</sub> M)	COX-2 (-log IC <sub>50</sub> M)	Observed activity	Calculated activity	Predicted activity
<b>01</b>	H	H	4-MeSO <sub>2</sub>	H	H	0.016	1.796	1.8	1.79	1.79
<b>02</b>	H	H	H	4-MeS	H	5.0	-0.699	-0.7	-0.47	-0.42
<b>03</b>	H	H	H	4-MeSO <sub>2</sub>	H	3.21	-0.506	-0.51	0.28	0.37
<b>04</b>	H	H	4-MeS	H	H	0.42	0.377	0.38	0.59	0.85
<b>05</b>	Me	H	H	4-MeSO <sub>2</sub>	H	0.14	0.854	0.85	0.28	0.23
<b>06</b>	H	H	4-MeSO <sub>2</sub>	F	H	0.014	1.854	1.85	1.79	1.78

**Table 1.** Continued

<b>07</b>	H	H	4-MeSO <sub>2</sub>	F	F	0.012	1.921	1.92	1.79	1.77
<b>08</b>	Me	H	4-MeSO <sub>2</sub>	H	H	0.012	1.921	1.92	1.79	1.77
<b>09</b>	H	Me	4-MeSO <sub>2</sub>	H	H	3.0	1.910	-0.48	-0.47	-0.47
<b>10</b>	Me	Me	4-MeSO <sub>2</sub>	H	H	5.0	-0.699	-0.7	-0.92	-1.17
<b>11</b>	H	Me	H	4-MeSO <sub>2</sub>	H	1.0	0.000	0	0.28	0.31
<b>12</b>	H	CH <sub>2</sub> CO- 2Et	4-MeSO <sub>2</sub>	H	H	0.9	0.046	0.05	-0.47	-0.58
<b>13</b>	Cl	H	4-MeSO <sub>2</sub>	Cl	H	0.016	1.796	1.8	1.79	1.79
<b>14</b>	Cl	Cl	4-MeSO <sub>2</sub>	Cl	H	3.6	-0.556	-0.56	-0.47	-0.45

**Table 2.** Observed and calculated activities of the test set

Molecule	Observed activity	Calculated activity	Residual
 SC-558	3.6	3.6	0
 Indomethacin	1.585	1.79	-0.205
 DUP-697	2.698	3.3	-0.602

**Table 3.** 3D-QSAR model describing correlation and statistical reliability for COX-2 inhibition activity

Model no.	RMSA	RMSP	R <sup>2</sup>	Chance	Size	Match	Variable	No. of compounds
01	0.37	0.40	0.91	0.00	3	0.59	2	14

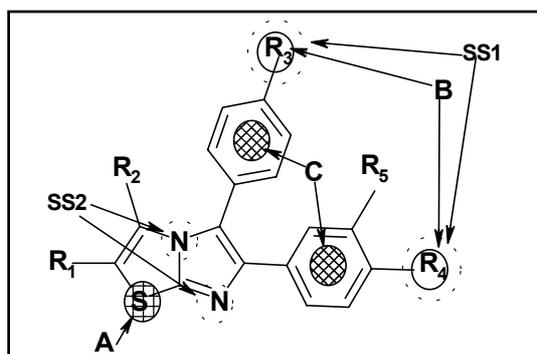
Molecular modeling and 3D QSAR studies were performed on a silicon graphics Indy R 4000 work station employing molecular simulations incorporations (MSI) software (Insight II [28], Discover [29], and Apex-3D [30]). 3D molecular structures of all the compounds were built in the builder module of Insight II software. These 3D structures were later optimized for their geometry using CVFF force field [31] and the energy minimization was performed using the steepest descent, conjugate gradient, Newton–Raphsons algorithms in sequence followed by Quasi-Newton–Raphson (va09a) implemented in the discover module by using 0.001 kcal/mol energy gradient convergence and maximum number of iteration set to 1000. Energy minimized structures were stored in MDL format. In order to check the validity of the above energy minimized techniques vis-a-vis other low energy conformations near global minimum, one of the most active compound (no. 7) was subjected to molecular dynamics (MD) simulations using CVFF force field [31]. In this procedure, the optimized conformations of compound no. 7 were randomized by setting random velocities and carrying out MD simulations at 0.1 ps at  $T = 1000$  K. The obtained average conformations of compound no. 7 by this calculation was used as starting point for another 5 ps of MD simulations at  $T = 1000$  K. The purpose of high temperature MD was to explore the conformational space extensively. An annealing procedure was subsequently applied to each average conformations obtained in high temperature simulations. The annealing was carried out, as slow cooling down of the structure from 1000 to 300 K. The last step of an annealing procedure was energy minimization. The total energy of these 20 conformations obtained in 75–150 ps simulation time ranged between 185.42 to 185.72 kcal that was near to the conformational energy (185.4056 kcal) obtained from the standard energy minimization procedure described above. Hence, the same energy minimized conformations were used in the 3D-QSAR model development.

The energy minimized structures were subjected to different computational chemistry programs including MOPAC 6.0 ver. (MNDO Hamiltonian) [32] for the calculations of different physicochemical and quantum-chemical parameters: atomic charge,  $\pi$ -population, electron donor (DON\_01) and acceptor (ACC\_01) index, HOMO, LUMO, hydrophobicity, and molar refractivity based on atomic contributions [33]. These parameters were then used by APEX-3D program for automated identification of pharmacophore and 3D QSAR model building [34]. The 5,6-diarylimidazo[2,1-*b*]thiazoles with definite COX-2 inhibitory activity ( $-\log IC_{50}$ ) were subdivided into the following classes: (i) very active ( $> 1.7$ ), (ii) active ( $< 1.7$  and  $\geq -0.60$ ), (iii) less active/inactive ( $> -0.60$ ). The 3D QSAR equations were derived by defining COX-2 inhibitory activity ( $-\log IC_{50}$ ) as a dependent variable and biophoric center properties ( $\pi$ -population, charge, HOMO, LUMO, ACC\_01, Don\_01, hydrophobicity, refractivity), global properties (total hydrophobicity and total refractivity), secondary sites [(H-acceptor (presence), H-donor (presence), heteroatom (presence), hydrophobic (hydrophobicity), steric (refractivity) and ring

(presence)] as independent variables with the occupancy set at 5, site radius at 0.80, sensitivity at 0.80, and randomization value at 100. Quality of each model was estimated from the  $r$  (coefficient of correlation), RMSA (calculated root mean square error based on all compounds with degree of freedom of correction), RMSP (root mean square error based on 'leave-one-out' with no degree of freedom correction), chance statistics, and match parameter as described in our earlier paper [35].

## Results and discussion

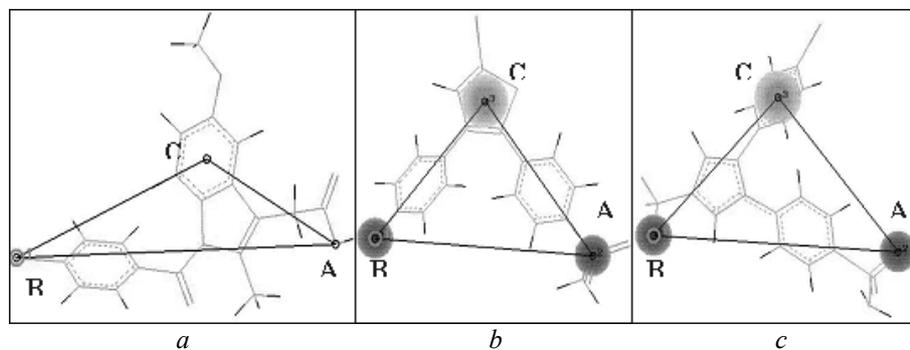
In view of several 3D QSAR models generated for the training set, only one model (Fig. 2) containing all the compounds was selected based on the statistical criteria: correlation coefficient ( $r^2 > 0.9$ ), 100% reliability (chance = 0.00), good superimposition (match value  $> 0.50$ ). This model (Table 3) was found to describe most accurately the distribution of the biophores for the COX-2 inhibition activity.



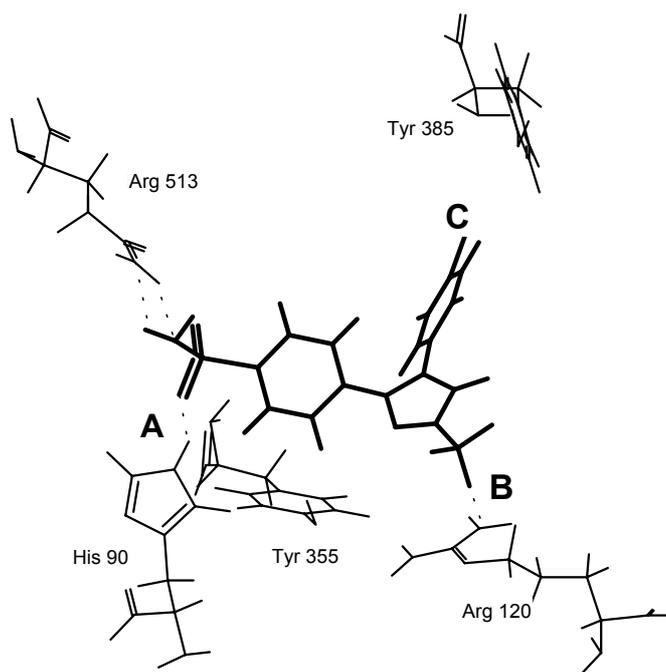
**Fig. 2.** Pictorial representation of pharmacophoric sites and secondary sites (SS) in the model.

There are biophoric sites: first site (**A**) being sulfur at position one, second site (**B**) being sulfur or any of the two oxygen atoms present at  $R_3$  or  $R_4$ , and third site (**C**) being ring center attached at fifth or sixth positions. Two of the three biophoric sites (**A** and **B**), in the model are for hydrogen bonding, while an electron rich site (**C**) is probably involved in electrostatic interactions.

The spatial disposition of the biophoric sites in above model for selective COX-2 inhibition not only depends on physicochemical properties of biophoric centers corresponding to site **A** ( $\pi$ -population:  $0.171 \pm 0.0078$ ,  $DON_{01}$ :  $7.292 \pm 0.452$ ), site **B** ( $\pi$ -population:  $0.302 \pm 0.011$ ,  $DON_{01}$ :  $6.265 \pm 0.050$ ), and site **C** (cycle size:  $6 \pm 0.00$ ,  $\pi$ -population:  $6 \pm 0.00$ ) but also on their spatial arrangements, the mean interatomic distances of the three biophoric sites **A**, **B**, **C**, are as follows: **A**–**B** ( $10.005 \pm 0.277$ ), **A**–**C** ( $8.160 \pm 0.372$ ), **B**–**C** ( $6.355 \pm 0.025$ ).



**Fig. 3.** Mapping of the test set molecules to the biophoric sites (solid spheres) and secondary sites (grey circles): (a) Indomethacin, (b) DUP-697, (c) SC-558 (conformation derived from its x-ray crystal structure with COX-2 [36]).



**Fig. 4.** Stereo-view of the interactions of SC-558 with the cyclooxygenase-2 active site [36] vis-a-vis biophoric sites A, B, C.

In order to explain the variations in COX-2 inhibitory activity data and to understand the drug-enzyme interactions, the 3D QSAR equation (Eq. 1) was also derived using the biophore as a template for superimposition. COX-2 inhibition was related to two secondary site parameters (variable): presence of mean electron donor reactivity (DON\_01) at site SS1 in the vicinity of sulfur or any of the two oxygen atoms present at R<sub>3</sub>/R<sub>4</sub> ( $10.005 \pm 0.277$ ,  $8.160 \pm 0.372$  from the biophoric sites **A**, **B**, **C** respectively) and steric bulk in terms of atomic refractivity increments (steric Refractivity) at site SS2 in the vicinity of the nitrogen at the fourth/seventh position of the thiazole ring ( $3.795 \pm 0.009$ ,  $8.973 \pm 0.294$ ,  $2.639 \pm 0.0497$  from the biophoric sites **A**, **B**, **C**, respectively). This equation showed a good correlation coefficient values ( $r = 0.952$ ) of high (> 99.9 %) statistical significance ( $F_{1,12} \alpha:0.001 = 22.2$ ;  $F_{1,12} = 52.790$ ).

$$\begin{aligned}
 &-\log \text{IC}_{50} = 1.001 \pm 0.236 \text{ DON\_01 at site SS1} - 0.539 \pm 0.055 \text{ Refractivity} \\
 &\text{at site SS2} - 5.711, \\
 &n = 14, r = 0.952, F_{1,12} = 52.790 \qquad (1)
 \end{aligned}$$

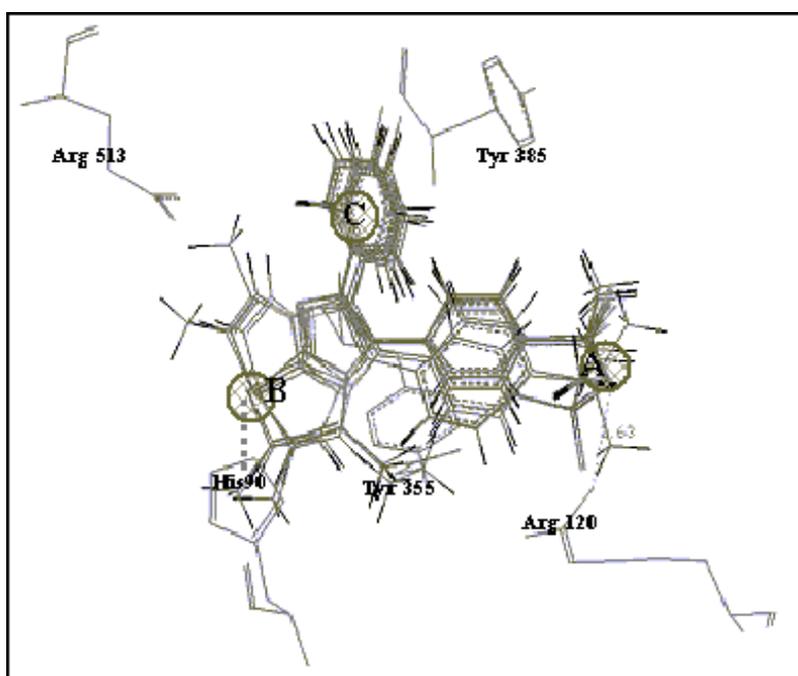
This 3D QSAR model also has good superimposition (match value = 0.59) with good predictive power as evidenced by low chance value (0.01) with almost similar RMSA and RMSP values. The model well explained the variation in the observed activity in most of the cases (Table 1).

The 3D QSAR equation indicates that electron donor reactivity at site SS1 positively contribute to the COX-2 inhibitory activity while the steric bulk at site SS2 is not favorable for the activity. A comparison of the observed versus calculated/predicted values indicate that the most active compounds, no. 1 and no. 13, showed calculated and predicted activity very near to the reported biological activity. The other compounds also showed good agreement between observed and calculated/predicted activity, except for three compounds nos. 3, 5, and 12) where the observed activity was little lower/higher than the calculated activity. In order to further validate this model, the activities of three standard compounds (test set) were predicted by this model (Fig. 3) where a good agreement was observed between the predicted and reported activity (Table 2). In view of the prediction of SC-558 by this model whose X-ray crystal structure with COX-2 is known, the mapping of SC-558 of this conformation to this model led to the comparison of the biophoric sites with the binding site analysis of SC-558 with COX-2 proposed by Kurumbail *et al.* [37] (Fig. 4). It suggests that biophoric site **C** of this model corresponds to the hydrophobic site cavity formed by Tyr 385 and other amino acids, such as Phe381, Leu384, Trp387, Phe513 and Ser530, where the bromophenyl ring of SC-558 has been shown to bind. The trifluoromethyl group of SC-558 is involved in a hydrogen-bonding interaction with Arg120, which corresponds to biophoric site **B**, and has been suggested to be essential for the activation of the COX-2 enzyme.

Finally, the third and the most predominant interactive site influencing the selectivity of SC-558 has been suggested to result from the phenyl sulphonamide moiety which binds in a pocket that is more restricted in COX-1 and is unoccupied in complexes of COX-2. The phenyl ring is surrounded by hydrophobic residues Leu352, Try 355, Phe518, Val 523, and backbone of Ser353, and sulfonamide group extends into region near the surface of COX-2 that is relatively polar where one of the oxygen atoms forms hydrogen bond to Arg513 while the other oxygen is linked by a hydrogen bond to His90

and the amide nitrogen forms a hydrogen bond to the carbonyl oxygen of Phe518. This important site corresponds to the biophoric site A in the model (Figure 5).

These studies suggests that, in 5,6-diarylimidazo[2,1-*b*]thiazoles, the sulfur/oxygen of R<sub>3</sub>/R<sub>4</sub> group, sulfur of the thiazole and phenyl ring at 5/6 position of thiazole of the training set molecules aligns with the fluorine of CF<sub>3</sub>, sulfonamide group and bromophenyl of SC-558, respectively. Among the two secondary sites SS1 and SS2, the SS1 at biophoric site B is involved in hydrogen bonding interaction while the other site SS2, in vicinity of N4/N7 of thiazole, disfavours steric bulk probably to maintain interactions in the polar region around biophoric site A.



**Fig. 5.** Superimposition of all the molecules of the training set mapped to the biophoric sites A, B, C represented by some interacting active site residues of COX-2.

## Conclusions

The 3D QSAR model describing the COX-2 inhibition by 5,6-diarylimidazo[2,1-*b*]thiazoles has led to the identification of essential structural features (which are consistent with the active site of the enzyme) in terms of the physicochemical properties ( $\pi$ -population, DON\_01 and  $6\pi$ -electron cloud) and their spatial dispositions., where the hydrogen bonding groups at site A and B and a  $6\pi$ -electron cloud at site C are essential and crucial for the activity in the present set of compounds.

According to the 3D QSAR equation, the COX-2 inhibitory activity is enhanced by the hydrogen bonding interactions influenced by the electron donor reactivity of group R<sub>3</sub>/R<sub>4</sub> and decreased by steric hindrance at N4/N7 of thiazole. As the model also has good predictions for a test set, it may be useful in designing new active and selective COX-2 inhibitors.

## References

1. Allison M.C., Howastan A.G., Torrance C.J., Lee F.D., Russell R., *N. Engl. J. Med.* **1982** 327 749.
2. Vane J.R., *Nature (New Biol.)* **1971** 231 232.
3. Smith W.L., Garavito R.M., Dewitt D.L., *J. Biol. Chem.* **1996** 271 33157.
4. (a) Henery D., Lim L.L.-Y., Garcia Rodriguez L.A., *et al.*, *Brit. Med. J.* **1996** 312 1563; (b) Langman M.J.S., Well J., Wainwright P., *et al.*, *Lancet* **1994** 343 1075.
5. Vane J.R., *Nature (London)* **1994** 367 215.
6. Smith W.L., Sonnenburg W.K., Allen M.L., Watanabe T., Zhu J., El-Harith E.A., in *Renal Eicosanoids*, Patrono M.J., Cinotti C., Eds., New York: Plenum Press, 1989.
7. (a) Kujubu D.A., Fletcher B.S., Varnum B.S., Lim R.W., Herchman H.R., *J. Biol. Chem.* **1991** 266 12866; (b) Lee S.H., Soyoola E., Chanmugan P., Hart S., *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1992** 267 25934; (c) De Witt D.L., Meade E.A., *Arch. Biochem. Biophys.* **1993** 306 94; (d) Ristimaki A., Garfinkel S., Wessendorf J., Maciag T., Hla T., *J. Biol. Chem.* **1994** 269 11769; (e) Coffey R.J., Hawkey C.J., Damstrup L., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997** 94 657.
8. Jouzeau J.Y., Terlain B., Abid A., Nedelec E., Netter P., *Drugs* **1997** 53 563.
9. Picot D., Loll P.J., Garavito R.M., *Adv. Exp. Med. Biol. A* **1997** 400 107.
10. Luong C., Milleer A., Barnett J., Chow J., Ramesha C., Browner M.F., *Nat. Struct. Biol.* **1996** 3 927.
11. Bayly C.I., Black W.C., Leger S., Ouimet N., Ouellet M., Percival M.D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999** 9 307.
12. Grant W.C. *Drugs of Today* **1999** 35(7) 487.
13. Wilkerson V.W., Copland R.A., Covington M., Trzaskos J.M., *J. Med. Chem.* **1995** 38 3895.
14. (a) Li J.A., Anderson G.D., Burton E.G., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1995** 38 4570; (b) Reitz D.B., Li J.M., Norton M.B., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1994** 37 3878.
15. Li J.J., Norton M.B., Reinhard E.J., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1996** 39 1846.
16. Roy P., Leblanc Y., Ball R.G., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997** 7 57.
17. (a) Therien M., Brideau C., Chan C.C., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997** 7 47; (b) Dannhardt G., Kiefer W., *Eur. J. Med. Chem.* **2001** 36 109; (c) Sharma R., Prathipati P., Chaturvedi S.C., Saxena A.K., unpublished results.
18. Khanna I.K., Weir R.M., Yu Y., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1997** 40 1619.
19. Khanna I.K., Weir R.M., Yu Y., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1997** 40 1634.
20. Song Y., Connor D.T., Sercel A.D., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1999** 42 116.
21. Song Y., Connor D.T., Doubleday R., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1999** 42 1151.
22. Leblanc Y., Roy P., Boyce S., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999** 9 2207.
23. Lau C.K., Brideu C., Chan C.C., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999** 9 3187.
24. Li C.-S., Black W.C., Brideau C., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999** 9 3181.

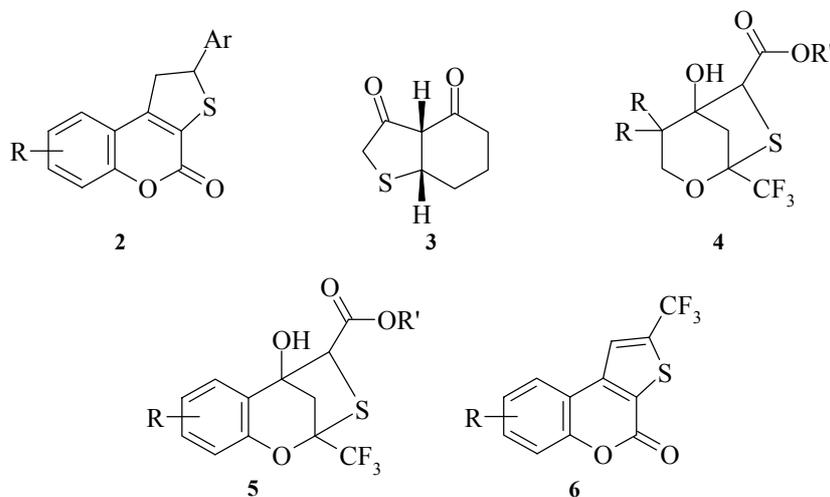
25. Tally J.J., Brown D.L., Carter J.S., *et al.*, *J. Med. Chem.* **2000** 43 775
26. Puig C., Crespo M.I., Godessart N., *et al.*, *J. Med. Chem.* **2000** 43 214.
27. Almansa C., de Arriba A.F., Cavalcanti F.L., *et al.*, *J. Med. Chem.* **2001** 44 350.
28. Apex-3D version 1.4 user guide, Biosym MSI, San Diego, Sept. 1993.
29. Insight II version 2.3.0, Biosym MSI, San Diego, Sept. 1993.
30. Discover version 3.1 user guide, Biosym MSI, San Diego, Sept. 1993.
31. Dabur-Osguthorpe P., Roberts V.A., Ostguthorpe D.J., Wolf J., Genset M., Hagler A.T., *Proteins Struct. Func. Genet.* **1988** 4 31.
32. Stewart J.J.P., *QCPF Bull.* **1990** 455.
33. (a) Ghose A.K., Crippen G.M., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1987** 27 21;  
(b) Viswanadhan V.N., Ghose A.K., Revankar G.R., Robins R.K., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1989** 29 103.
34. (a) Golender V.E., Vorpapel E.R., *Computer Assisted Pharmacophore Identification 3D QSAR in Drug Design Theory: Methods and Application*, Amsterdam: Edcom Science Publ., p. 149; (b) Golender V.E., Rosenbit A.B., *Logical and Combinatorial Algorithms for Drug Design*, Letchworth (UK), Research Studies Press.
35. Pandya T., Pandey S.K., Tiwari M., Chaturvedi S.C., Saxena A.K., *Bioorg. Med. Chem.* **2001** 9 291.
36. Protein Data Bank accession number 6 COX.
37. Kurumbail R.G., Stevens A.M., Gierse J.K., *et al.*, *Nature* **1996** 384 644.

## Взаимодействие 2-трифторметилхромонов с алкилмеркаптоацетатами – новая редокс-реакция с широкими синтетическими возможностями

Сосновских В.Я., Усачев Б.И.

Уральский государственный университет  
620083, Екатеринбург, пр. Ленина, 51

Известно [1, 2], что взаимодействие этил- **1a** и метил- **1b** меркаптоацетатов с  $\alpha,\beta$ -непредельными кетонами протекает как нуклеофильное присоединение HS-группы к активированной двойной связи с последующей циклизацией по карбонилу в соответствующие тиофеновые производные. Аналогичные реакции с эфирами 3-метокси-4,4,4-трифторкротоновой [3],  $\alpha$ -фторалкилуксусных [4] и фторалкилпропионовых [5] кислот дают алкил 3-гидрокси-5-фторалкилтиофен-2-карбоксилаты, а с  $\beta$ -хлор- $\alpha,\beta$ -енонами [6] и  $\alpha$ -фторалкилкетонами [4] – алкил 5-фторалкилтиофен-2-карбоксилаты. *o*-Гидроксиалконы [7, 8] также реагируют с эфирами **1**, однако в этом случае, благодаря присутствию в ароматическом кольце *o*-НО-группы, реакция сопровождается циклизацией в 2-арил-1,2-дигидро-4*H*-тиено[2,3-*c*]хромен-4-оны (**2**, дигидротиенокумарины).

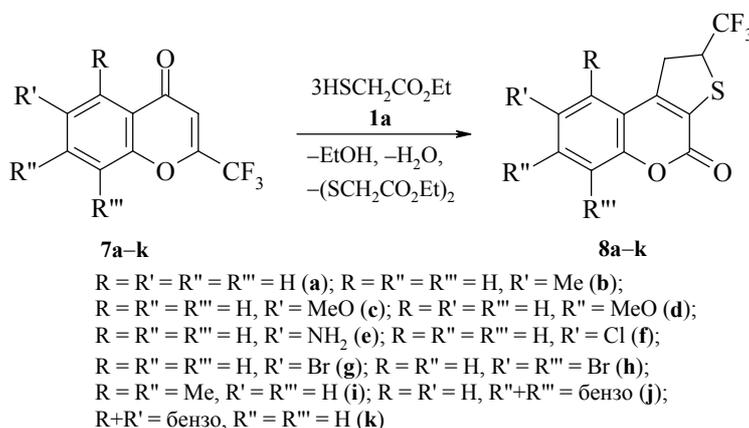


Когда двойная связь инкорпорирована в цикл, как в циклогекс-2-еноне [9], направление взаимодействия меняется и первоначальный аддукт присоединения по Михаэлю подвергается циклизации в дикетон **3**, существующий в енольной форме. В то же время реакция 3,3-диалкил-6-трифторметил-2,3-дигидро-4-пиранов с эфирами **1** протекает с участием обоих электрофильных центров по типу *meta*-бриджинга без раскрытия пиранового кольца, давая производные 2-окса-7-тиаби-

цикло[3,2,1]октана **4** [10]. В связи с этим, а также с учетом уникальных биологических свойств, проявляемых многими фторсодержащими гетероциклическими соединениями [11], мы изучили взаимодействие 2-трифторметилхромонов с эфиром **1a**.

Принимая во внимание данные работ [7, 8, 10], можно было ожидать, что эта реакция будет протекать либо без раскрытия пиранового кольца с образованием мостиковой системы **5**, либо с его раскрытием, сопровождающимся атакой по кетогруппе и циклизацией в тиено[2,3-с]кумарины **6**. Однако взаимодействие 2-трифторметилхромонов **7a–k** с эфиром **1a** при молярном соотношении 1 : 3 при 80°C в присутствии Et<sub>3</sub>N в качестве основания неожиданно привело к дигидротиенокумаринам **8a–k** с выходами 66–93% (схема 1). Вторым продуктом был диэтил-3,4-дитиаадипат, что указывает на окислительно-восстановительный характер этой трансформации. Интересно, что ожидаемые соединения **5** и/или **6** не были обнаружены даже в следовых количествах.

Схема 1

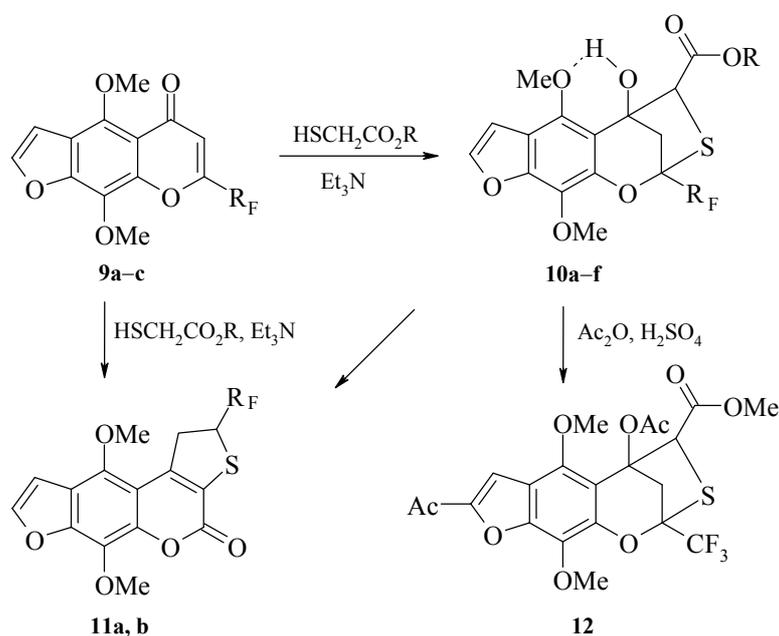


Природа и положение заместителей в бензольном кольце не оказывают существенного влияния на ход реакции, однако она оказалась типичной только для 2-трифторметилхромонов и не протекала при замене CF<sub>3</sub>-группы на CF<sub>2</sub>H, (CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>H, CCl<sub>3</sub> и Me-группы. Строение кумаринов **8** хорошо согласуется с данными элементного анализа, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C, ИК и масс-спектров, а структура **8b** подтверждена с помощью РСА [12]. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H помимо сигналов ароматических протонов присутствуют сигналы алифатических протонов CH<sub>2</sub> и CH, образующих АВХ-систему (*J*<sub>АВ</sub> = 17.7–19.2, *J*<sub>АХ</sub> = 10.3–12.3, *J*<sub>ВХ</sub> = 2.6–4.5 Гц) при δ 3.6–4.4 и 4.3–5.2 м.д., соответственно.

Для выяснения механизма этой необычной реакции было решено расширить ряд исходных хромонов в расчете на то, что серьезные изменения в их структуре (более существенные, чем простой перебор заместителей в бензольном кольце) позволят остановить реакцию на одной из промежуточных стадий. С этой целью мы изучили взаимодействие 7-полифторалкилноркеллинов **9**, синтезированных при конденсации келлинона с эфирами полифторалкановых кислот [13], с алкилмеркаптоацетатами **1a, b** и нашли, что эти соединения, являясь хромоном, реаги-

руют с эфирами **1a, b** ( $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 2 сут) аналогично 3,3-диалкил-6-трифторметил-2,3-дигидро-4-пиронам [10] и с выходами 66–85% дают бензофурановые производные 2-окса-7-тиабицикло[3,2,1]октана **10a–f** [14] (схема 2). Отметим, что и эта реакция имеет существенные ограничения со стороны заместителя в положении 7, т.к. не идет при  $\text{R}_F = \text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{C}_3\text{F}_7$  и  $\text{C}_4\text{F}_9$ , а также при замене  $\text{R}_F$ -группы на  $\text{Me}$  и  $\text{CCl}_3$ -группы.

Схема 2



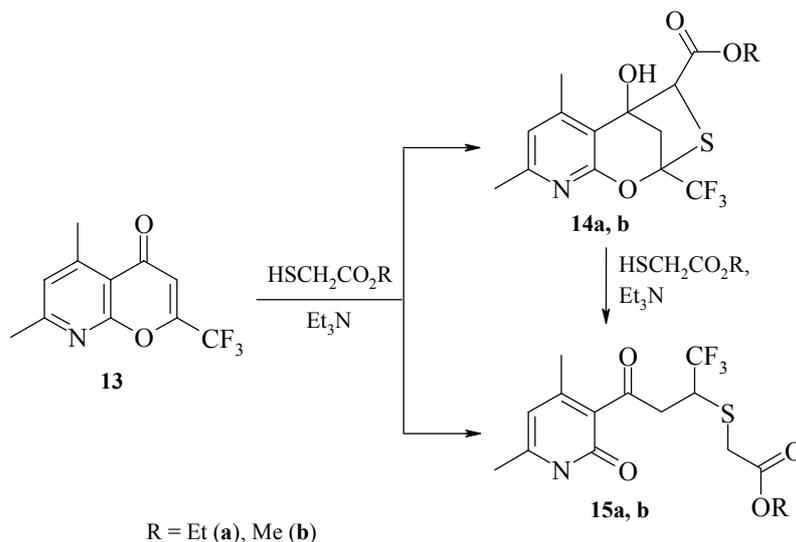
$\text{R}_F = \text{CF}_3$  (**9a**, **11a**),  $\text{CF}_2\text{H}$  (**9b**, **11b**),  $(\text{CF}_2)_2\text{H}$  (**9c**);  
 при  $\text{R} = \text{Et}$   $\text{R}_F = \text{CF}_3$  (**10a**),  $\text{CF}_2\text{H}$  (**10b**),  $(\text{CF}_2)_2\text{H}$  (**10c**);  
 при  $\text{R} = \text{Me}$   $\text{R}_F = \text{CF}_3$  (**10d**),  $\text{CF}_2\text{H}$  (**10e**),  $(\text{CF}_2)_2\text{H}$  (**10f**)

В ИК спектрах соединений **10a–f** наблюдаются интенсивные полосы поглощения в области  $3420\text{--}3500$  и  $1730\text{--}1750\text{ см}^{-1}$ , отвечающие валентным колебаниям  $\text{HO}$ -группы и эфирного карбонила, а в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  – два дублета ( $J_{\text{AX}} = 11.6\text{--}12.1$  Гц) при  $\delta$  2.45–2.56 и 3.33–3.50 м.д. метиленовой группы и два синглета при  $\delta$  4.25–4.31 и 5.85–5.92 м.д. метинового и гидроксильного протонов, соответственно. Судя по данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , в которых присутствует только один набор сигналов, реакция является высоко стереоселективной и приводит к образованию одного диастереомера с *цис*-расположением заместителей в тиафановом цикле и  $\text{VMBC}$  между гидроксильным протоном и атомом кислорода  $\text{MeO}$ -группы, что подтверждено данными рентгеноструктурного исследования [15].

Изучение возможности получения дигидроотиенокумариновой системы из хромонов **9a–c** показало, что при нагревании в запаянной ампуле ( $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $140\text{--}150^\circ\text{C}$ , 1.5 ч) с эфиром **1a** реагируют только фухрохромоны **9a, b**, которые с выходами  $\sim 30\%$  приводят к дигидроотиенопсораленам **11a, b**. Реакция бензофурановых производных **10a, b** с **1a** в аналогичных условиях также дала псоралены **11a, b** (выходы 64 и 14%, соответственно), что указывает на интермедиатный характер соединений **10** в превращении келлинов **9** в псоралены **11**. Жесткие условия, которые требуются для проведения этих реакций, а также умеренные выходы продуктов, свидетельствуют о повышенной устойчивости, полученной на основе фторкеллинов **9** мостиковой структуры **10**, что может быть связано со стабилизирующим влиянием ВМВС. Ацелирование **10d** ( $\text{Ac}_2\text{O}$ , конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 1 мин) дает диацетильное производное **12**.

Поскольку ключевой стадией изучаемой трансформации является образование кумариновой системы, происходящее при взаимодействии фенольного гидроксила со сложноэфирной группой, представляло интерес ввести в эту реакцию 8-азахромоны, при раскрытии пиринового кольца которых вместо фенольной НО-группы появляется карбонильный атом кислорода амидной функции с пониженными нуклеофильными свойствами, что позволяло надеяться на выделение продуктов линейного строения. Действительно, 8-аза-5,7-диметил-2-трифторметилхромон **13**, полученный при конденсации 3-ацетил-4,6-диметил-2-пиридона с этилтрифторацетатом в присутствии  $\text{LiH}$  [16], реагирует с эфирами **1a, b** при  $80^\circ\text{C}$  в течение 3 ч в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 капли) с образованием бициклов **14a, b** (схема 3). При увеличении количества  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.5 мл) и времени реакции (10 ч) из азахромона **13** вместо **14a, b** были выделены продукты их восстановления – пиридоновые производные **15a, b**, которые в тех же условиях образуются и из **14a, b**.

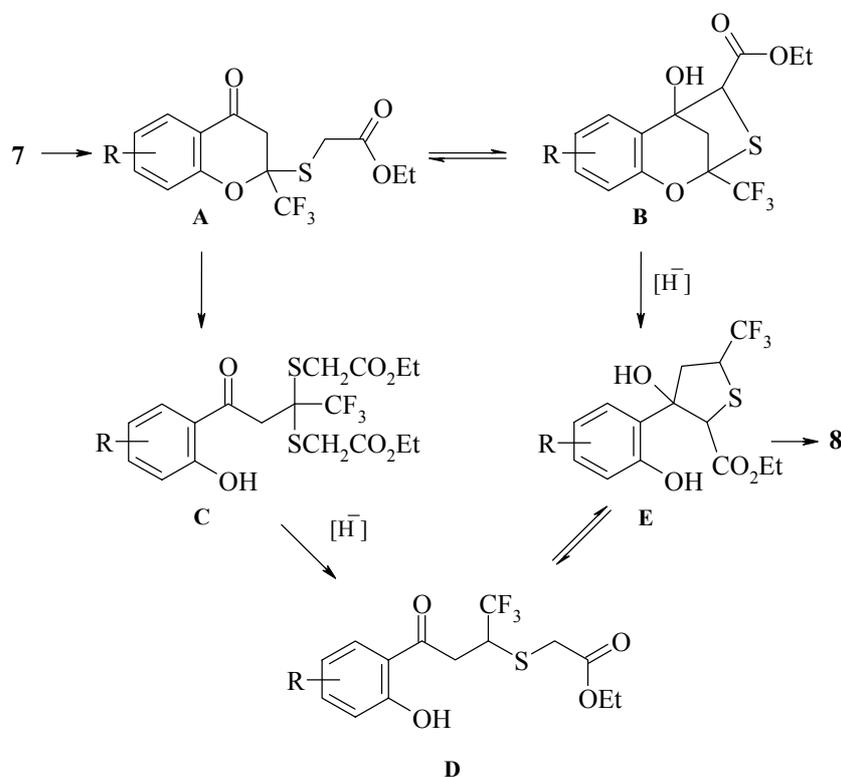
Схема 3



В ИК спектрах соединений **14a, b** имеются полосы  $\nu(\text{OH}) = 3120\text{--}3150\text{ см}^{-1}$  и  $\nu(\text{CO}) = 1730\text{--}1735\text{ см}^{-1}$ , а характерной особенностью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  являются  $\text{CH}_2$ -группа в виде двух дублетов ( $J_{\text{AX}} = 11.8\text{ Гц}$ ) при  $\delta$  2.63 м.д. и 3.22 м.д. и два синглета при  $\delta$  4.18 м.д. и 4.45 м.д.  $\text{CH}$  и  $\text{OH}$  протонов соответственно. В ИК спектрах соединений **15a, b** наблюдаются интенсивные полосы поглощения при  $1725\text{--}1730\text{ см}^{-1}$  и  $1660\text{--}1670\text{ см}^{-1}$ , отвечающие сложноэфирной и кетонной карбонильным группам, а в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  – АВХ-система фрагмента  $\text{CH}_2\text{CH}$  ( $J_{\text{AB}} = 17.8$ ,  $J_{\text{AX}} = 10.2\text{--}10.3$ ,  $J_{\text{BX}} = 3.8\text{--}3.9\text{ Гц}$ ) и АВ-система  $\text{CH}_2\text{S}$ -группы при ( $J_{\text{AB}} = 14.6\text{ Гц}$ ), что связано с наличием в их молекулах хирального центра.

Таким образом, на основании результатов, полученных при изучении взаимодействия фторкеллинов **9** и азахромона **13** с эфирами **1**, можно предложить вероятную схему превращения хромонов **7** в дигидротиенокумарины **8** (схема 4).

Схема 4

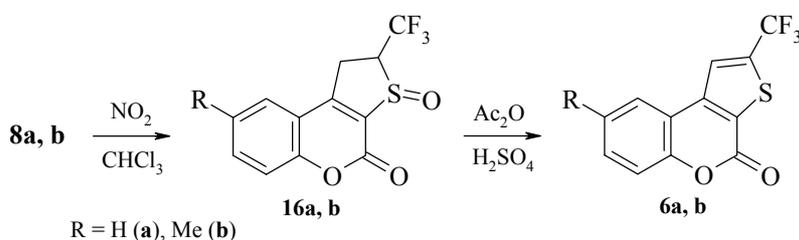


Реакция начинается с присоединения меркаптогруппы по атому C(2), а образующийся при этом аддукт **A** либо обратимо циклизуется в бицикл **B**, устойчивый в случае келлинов **9**, либо раскрывается в тиокеталь **C**, восстановление которого под действием меркаптоэфира дает диэтил-3,4-дитиаадипат и интермедиат **D**. Последний в результате двух внутримолекулярных циклизаций с участием кетонной и сложноэфирной групп превращается в кумарин **8**. Второе возможное направ-

ление реакции – восстановительное раскрытие бицикла **B** в интермедиат **E**, который либо циклизуется в кумарин **8** (хромоны **7**), либо претерпевает ретроальдольный распад в эфир **D** (азахромон **13**).

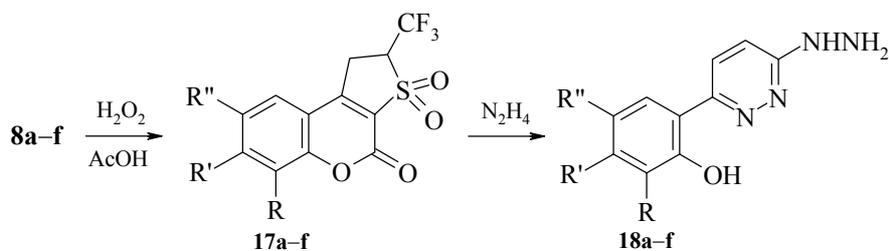
Легкая доступность дигидроотиенокумаринов **8** делает их полезными субстратами для получения важных с медицинской точки зрения продуктов. Селективное окисление этих соединений до сульфоксидов и сульфонов представляется наиболее привлекательным путем увеличения их реакционной способности. Нами показано [17], что соединения **8a, b** при обработке  $\text{NO}_2$  в запаянной ампуле ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 4 сут) селективно окисляются до сульфоксидов **16a, b** (выходы 85–95%) (схема 5), которые в условиях перегруппировки Пуммерера ( $\text{Ac}_2\text{O}$ , 1 капля  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , кипячение 1–2 мин) гладко превращаются в тиено[2,3-*c*]кумарины **6a, b** (выходы 84–90%). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  этих соединений отсутствуют сигналы алифатических протонов, а при  $\delta \sim 8.0$  м.д. появляется кватер с  $^4J_{\text{H,F}} \sim 1.0$  Гц тиофенового протона.

Схема 5

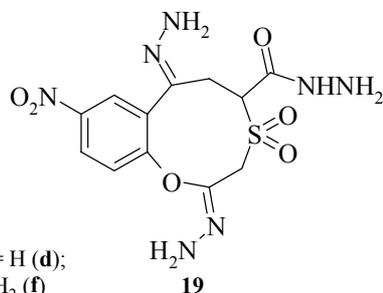


Окисление кумаринов **8** в ледяной  $\text{AcOH}$ , содержащей избыток  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%), приводит к сульфонам **17**, которые при кипячении с гидразингидратом в этаноле в течение 2–15 мин с выходами 47–74% трансформируются в 3-гидразино-6-(2-гидроксиарил)пиридазины **18** (схема 6).

Схема 6



$\text{R} = \text{R}' = \text{R}'' = \text{H}$  (a);  $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$ ,  $\text{R}'' = \text{Me}$  (b);  
 $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$ ,  $\text{R}'' = \text{MeO}$  (c);  $\text{R} + \text{R}' = \text{бензо}$ ,  $\text{R}'' = \text{H}$  (d);  
 $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$ ,  $\text{R}'' = \text{NO}_2$  (e);  $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$ ,  $\text{R}'' = \text{NH}_2$  (f)

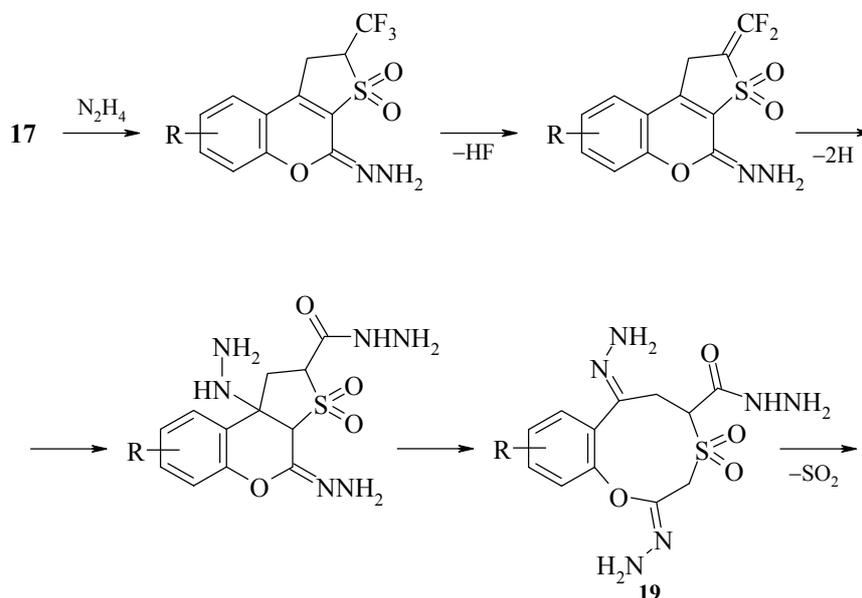


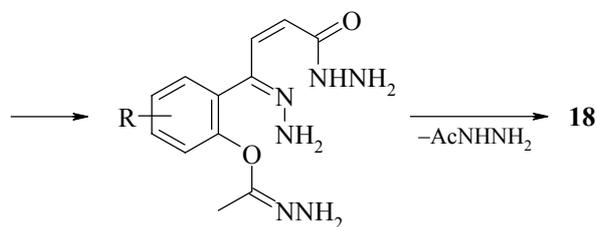
Строение соединений **18a–f** установлено на основании данных элементного анализа, ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии и окончательно подтверждено рентгеноструктурным исследованием кристаллов соли пиридазина **18b** с  $\text{HClO}_4$  [18]. Обнаруженная реакция представляет несомненный интерес, т.к. делает доступными многие производные 3-гидразинопиридазина, которые обладают различными видами биологической активности и составляют целую группу широко применяемых лекарств [19].

Механизм превращения **17**→**18** не очевиден, а для выяснения его некоторых аспектов очень полезной оказалась реакция  $\text{N}_2\text{H}_4$  с нитросульфеном **17e**, при проведении которой в более мягких условиях ( $\sim 20^\circ\text{C}$ , 30 мин) удалось выделить индивидуальное вещество состава  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$ , разлагающееся при нагревании выше  $200^\circ\text{C}$  с выделением  $\text{SO}_2$ . Кипячение этого соединения в спирте в присутствии  $\text{N}_2\text{H}_4$  или  $\text{NH}_3$  приводит к пиридазину **18e**, что указывает на его промежуточный характер. Поскольку кристаллы выделенного интермедиата оказались непригодными для рентгеноструктурного исследования, его бензоциклонононовая структура **19** была установлена на основании данных ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектров [18].

Мы полагаем, что реакция начинается с атаки кетогруппы сульфена **17** молекулой  $\text{N}_2\text{H}_4$ , которая через стадии присоединения–отщепления ведет к замене карбонильного атома кислорода, входящего в состав сложноэфирной группы, на гидразогруппу (схема 7).

Схема 7





На первый взгляд такое превращение выглядит весьма неожиданным, однако ранее было показано [20], что реакция  $N_2H_4$  с производными кумарина, имеющими в положениях 3 и 4 гетероциклическое кольцо, протекает по карбонилу и ведет к получению соответствующих гидразонов. Последующие гидразиолиз и гидролиз  $CF_3$ -группы до  $CONHNH_2$ , присоединение по активированной двойной связи молекулы  $N_2H_4$  и раскрытие общей для бицикла связи ведут к интермедиату **19**, выделенному в случае сульфона **17e**. Его дальнейшая трансформация протекает с выделением  $SO_2$  и образованием гидразинового производного  $\beta$ -ароилакриловой кислоты, внутримолекулярная циклизация которого дает пиридазины **18**.

Описанная реакция – новый подход к синтезу 3-гидразинопиримидинов с широкими границами применимости, позволяющий получать пиридазины **18** из 2-гидроксиацетофенонов и этилтрифторацетата в 4 стадии с высоким конечным выходом, в то время как метод, описанный в патентной литературе [21], исходит из фенолов и янтарного ангидрида и включает в себя 7 стадий.

Таким образом, взаимодействие 2-трифторметилхромонс с меркаптоацетатами представляет собой окислительно-восстановительный процесс, который в зависимости от структуры хромона может быть остановлен на промежуточных стадиях. Реакция имеет широкие синтетические возможности, а ее продукты представляют интерес в качестве субстратов для получения важных с биологической точки зрения гетероциклических соединений.

## Литература

1. Tilak B.D., Gupte S.S., *Indian J. Chem.* **1969** 79.
2. Xicluna A., Guincharde C., Robert J.F., Panouse J.J., *C. R. Acad. Sci. C* **1975** 280 287.
3. Karp G.M., Samant D., Mukhopadhyay S., *et al.*, *Synthesis* **2000** 1078.
4. Guan H.-P., Luo B.-H., Hu C.-M., *Synthesis* **1997** 461.
5. Chauvin A., Greiner J., Pastor R., Cambon A., *Tetrahedron* **1986** 42 663.
6. Arnaud R., Bensadat A., Ghobsi A., *et al.*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994** 131 844.
7. Xicluna A., Ombetta J.E., Navarro J., *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **1979** 14 523.
8. Zoubir B., Refouvelet B., Aubin F., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1999** 36 509.
9. Confalone P.N., Baggiolini E., Hennessy B., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1981** 46 4923.
10. Sosnovskikh V.Ya., Mel'nikov M.Yu., *Mendeleev Commun.* **1998** 198.
11. *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*, Filler R., Kobayashi Y., Yagupolskii L.M., Eds., Elsevier: Amsterdam, 1993.

12. Sosnovskikh V.Ya., Usachev B.I., Sevenard D.V., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2001** 42 5117.
13. Sosnovskikh V.Ya., Kutsenko V.A., *Mendeleev Commun.* **2000** 238.
14. Sosnovskikh V.Ya., Usachev B.I., *Tetrahedron Lett.* **2001** 42 5121.
15. Sosnovskikh V.Ya., Usachev B.I., Vorontsov I.I., *Tetrahedron* **2002**, in press.
16. Sosnovskikh V.Ya., Barabanov M.A., *J. Fluorine Chem.* **2002**, in press.
17. Sosnovskikh V.Ya., Usachev B.I., *Tetrahedron* **2002**, in press.
18. Sosnovskikh V.Ya., Usachev B.I., Vorontsov I.I., *J. Org. Chem.* **2002** 67 6738.
19. Pinza M., Pifferi G., *Farmaco* **1994** 49 683.
20. Bakre K.M., Merchant J.R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1981** 20 614.
21. Coates W.J., Roe A.M., Slater R.A., Taylor E.M., US Patent 4 053 601, 1977.

## Биологически активные высшие фуранотерпеноиды и их производные

Толстикова Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э.,  
Сорокина И.В., Чернов С.В., Харитонов Ю.В.

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 9

Высшие терпеноиды с достоверно установленной биологической активностью, особенностью строения которых является наличие фуранового цикла или производного от него структурного фрагмента, относятся к различным типам ди-, сестер- и тритерпенов.

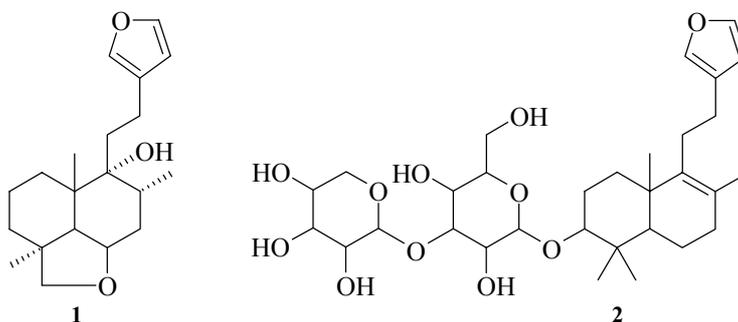
В этих природных терпеноидах фурановый цикл чаще всего претерпевает превращение в бутенолидный, реже – в дигидрофурановый фрагмент. Довольно часто встречаются 1,4-дикарбонильные соединения. В ряде работ отмечается, что трансформирование цикла приводит к появлению новой или усилению первоначальной биоактивности нативного терпеноида. Вероятно, в связи с этим множатся примеры направленной модификации фуранотерпеноидов.

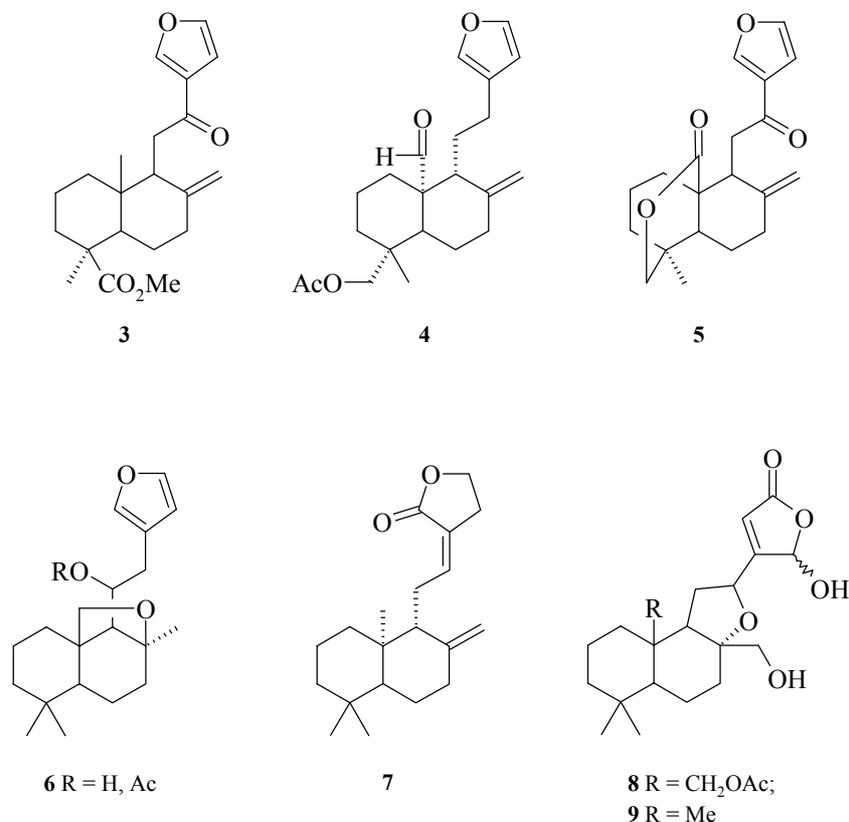
Рамки настоящего доклада не позволяют сделать исчерпывающий обзор литературы. Главной нашей задачей является на примерах работ последних 10–15 лет обратить внимание на те возможности дизайна биологически активных молекул, которые представляет анализ структур фуранотерпеноидов некоторых типов.

Из рассмотрения мы исключили производные тетрагидрофурана, чаще всего являющиеся продуктами циклизации 1,4-диолюв.

Начиная рассмотрение с лабданоидов, отметим их широкую представленность в мире растений.

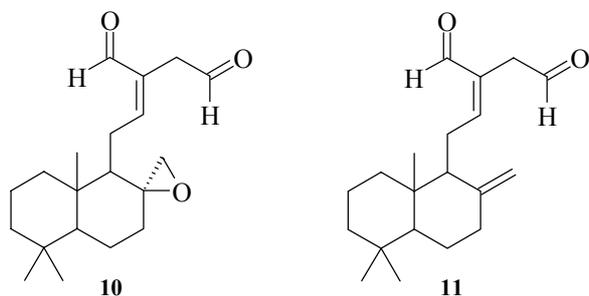
В этом ряду находятся действующее начало маррубиевой горечи маррубинин **1**, выделенной из *Marrubium vulgare* (шандра) и сладкий гликозид **2**, выделенный из шалфея *Salvia digitaloides* [1].





Отличающийся простотой структуры кетофуран **3**, продуцируемый водяным растением *Potamogeton plotinatus* L., обладает цитостатическим действием [2]. Лабданоиды **4** и **5**, выделенные из растения *Potamogeton malaianes*, обнаружили противовирусную, антибактериальную и противоопухолевую активность [3]. Высокоэффективными цитостатиками проявили себя какофураны А и В **6**, продуцируемые морскими губками рода *Cacospongia* [4]. Среди нативных лабданоидов с трансформированным фурановым фрагментом заслуживает быть отмеченным как мощный иммуностимулятор андрографолид **7**, содержащийся в растении *Andrographis paniculata* [1], а также компоненты коры дерева *Neovaria acuminatissima* гидроксифурфуролиды **8** и **9**, ингибирующие, соответственно, рост клеток рака простаты человека LNCaP и меланомы человека линии Me 12 [5].

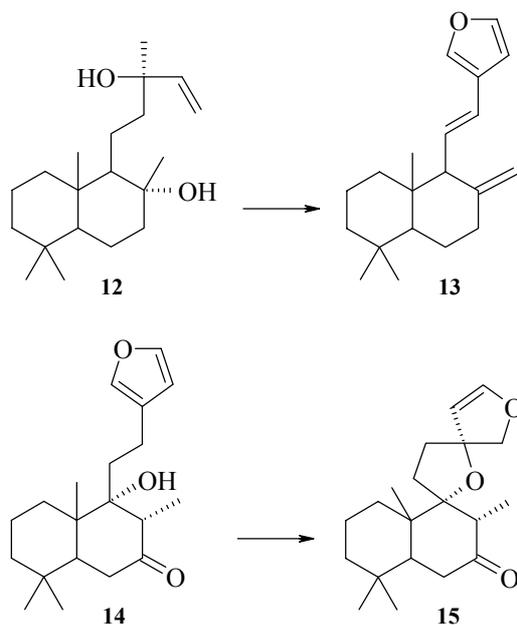
В кухне многих народов широко используется имбирь *Zingiber officinale*, издавна отнесенный в разряд лекарственных растений. Одним из главных продуцентов имбиря является диальдегид **10**, обладающий высокой гипохолестеринемической активностью, за счет воздействия на процесс биосинтеза сывороточного холестерина [6]. Эпоксид и его предшественник **11**, выделены в качестве противоопухолечевого начала экстракта семян растения *Alpinia galanta* [7].



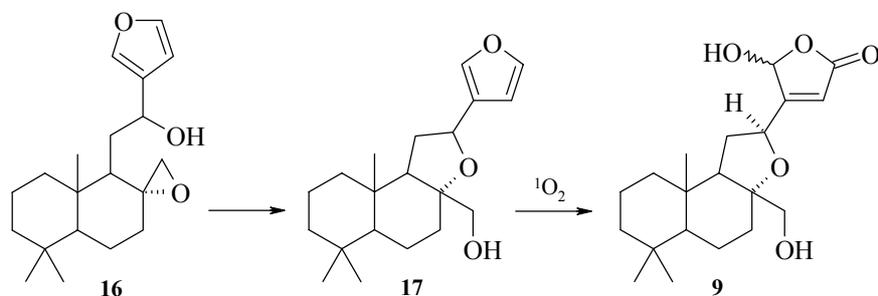
В ряду лабданоидов описаны целенаправленные трансформации с целью синтеза агентов с ценной биологической активностью. Так, осуществлено превращение доступного склареола **12** в коронарин **13**, обладающий высокой цитостатической, анальгетической и противовоспалительной активностью [8] (схема 1).

Из хиспанолонa **14**, производимого в качестве полупродукта для получения душистых веществ [9], получен прехиспанолон **15** – эффективный ингибитор агрегации тромбоцитов [10].

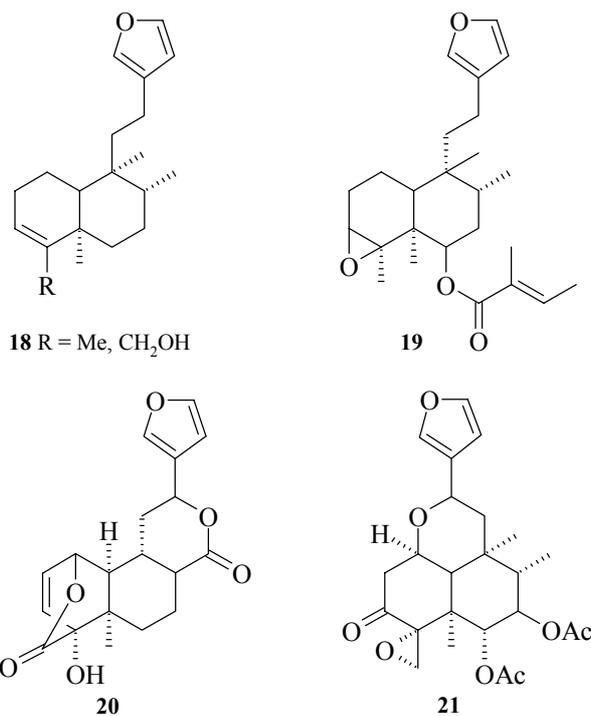
Схема 1



В схеме синтеза гидроксibuтенолида **9** (схема 2) из эпоксида **16** ключевой стадией является фотосенсибилизированное окисление синглетным кислородом синтона **17** [11].

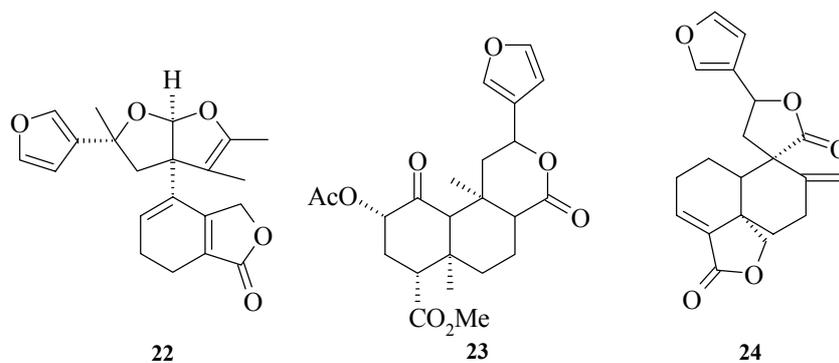


В ряду производных клероданового типа широко представлены соединения с инсектицидной активностью, главным образом, антифидантным действием. Среди них фуранотерпеноиды простого строения, например **18** [3] и **19** [12], и продукты более глубокого превращения скелета: колумбин **20** [13] и корнугин А **21** [14].



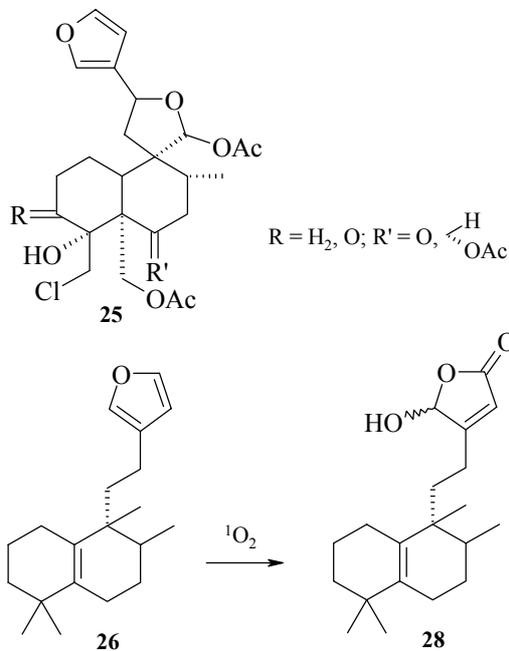
Растения рода *Salvia* (шалфей) отличаются способностью проводить anomальные трансформации скелета. Так, *Salvia reflexa* продуцирует антифидант **22** [15]. Производных фураноклеродана, обладающих ценной для медицины биологической активностью, выявлено не очень много. Галлюциногенное действие отвара мексиканского вида шалфея *Salvia divinorum*, используемого аборигенами в ритуальных обрядах, вызвано наличием дивинорина А **23** [1].

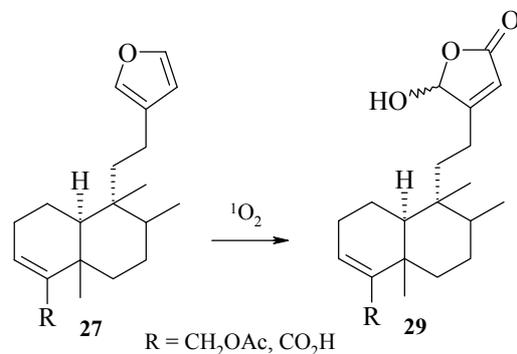
Плаунол В **24**, продуцируемый тайландским лекарственным растением *Croton sublyratus*, является фактором, определяющим противовоспалительный эффект лечебного средства, приготавливаемого из растения [1].



Редкие хлорсодержащие метаболиты растения *Teucrium africanum* африканины А и В **25** (схема 3) определяют противогрибковую активность экстрактов [16]. В народной медицине стран Азии в качестве диуретиков и жевательных палочек дезинфицирующего и противомаларийного действия широко используются растения родов *Polyalthia*, *Premna* и *Cyanthocalyx*. Выделенные из них фуранотерпены **26**, **27** были использованы для синтеза гидроксibuтенолидов **28**, **29**, обладающих противораковой и противотуберкулезной активностью [17].

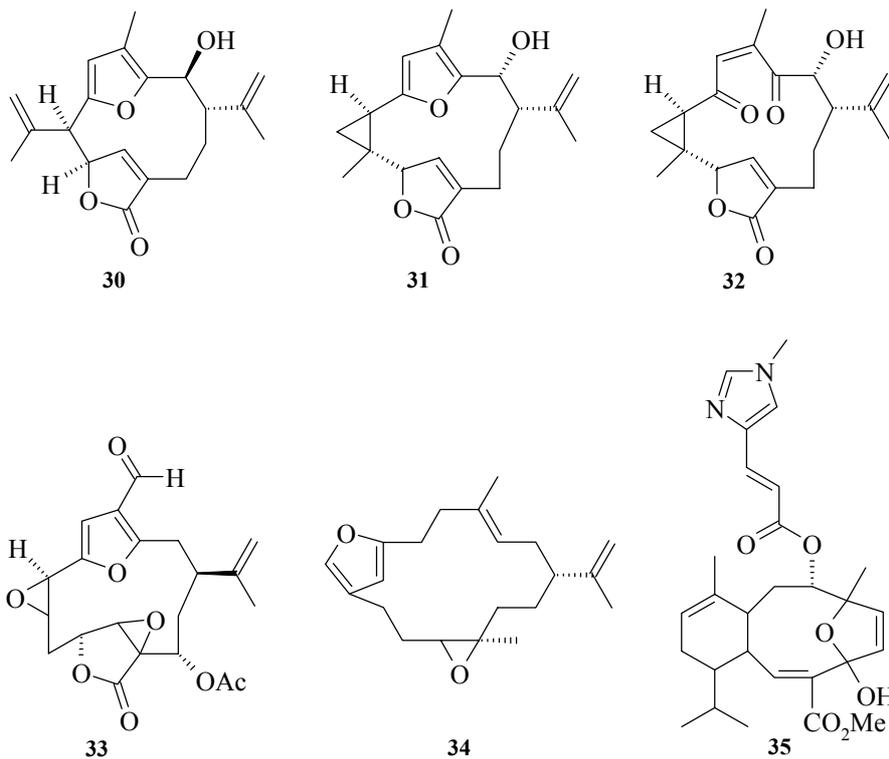
Схема 3





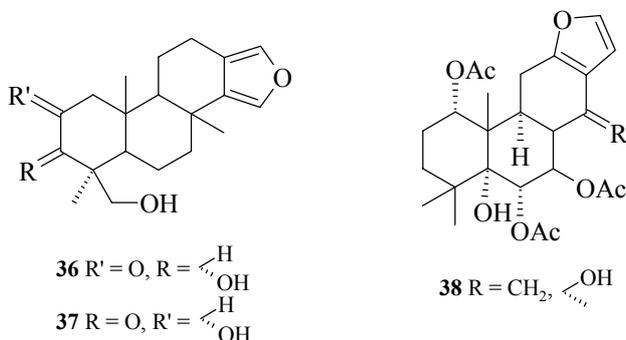
Цембраноиды – обширный класс дитерпенов, продуцируемых растениями и морскими организмами [1]. Особый интерес представляют морские метаболиты.

Так, противоопухолевое действие обнаружили цембраноиды, содержащиеся в кораллах *Pseudopterogorgia bipinnata* **30** [18] и **31**, **32** [19]. Характерна структура метаболита **32**, содержащего фрагмент, образовавшийся в результате окислительного расщепления фуранового цикла. Среди фураноцембраноидов найдены сильно действующие токсины.



Например, продуцируемый кораллами *Lophogorgia* лофотоксин **33** является селективно и необратимо действующим ингибитором никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, вызывая паралич и удушье [20]. В число действующих веществ ядовитых выделений одного из бразильских видов муравьев входит цембраноид **34** [21]. В последнее время большой интерес вызвали противораковые метаболиты кораллов, имеющие скелет 4,7-оксауницеллана [22]. Один из них саркодиктин А **35** выделен из средиземноморского коралла *Sarcodictyon roseum* [23].

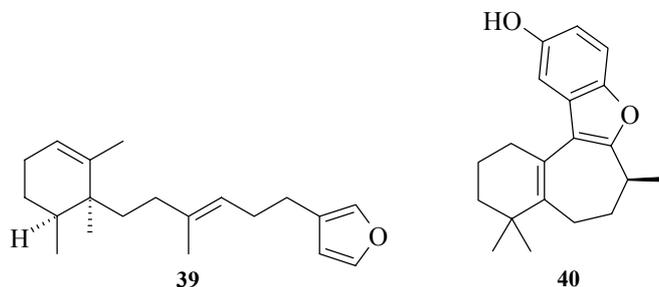
Губки являются продуцентами трициклических фуранодитерпенов **36**, **37**, ингибирующих рост вируса герпеса и клеток лейкемии Р 388 [24]. Растительные метаболиты **38** препятствуют развитию вируса парагриппа [25].

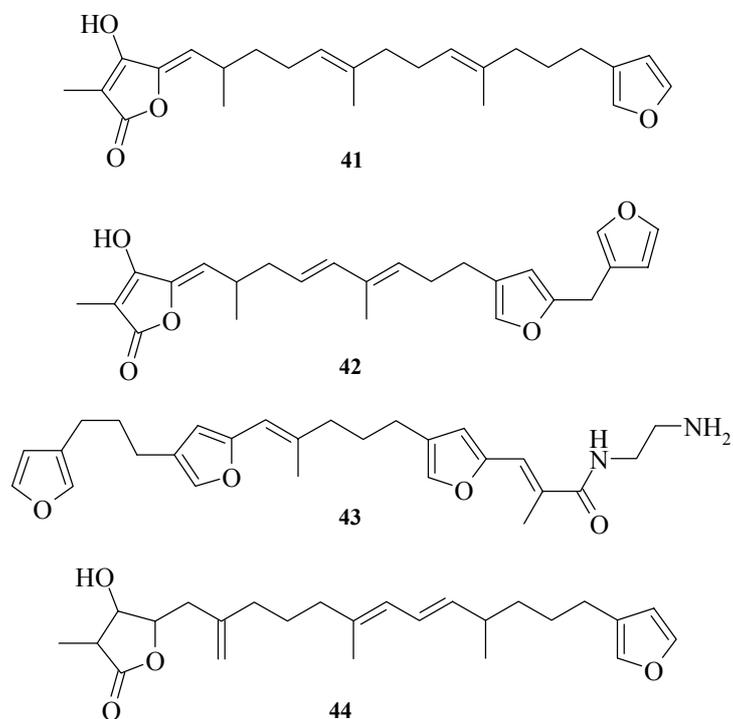


К иным структурным типам относятся суберсин **39**, метаболит губки *Jaspis splendens suberia*, ингибирующий 15-липоксигеназу человека [26] и ингибитор связывания интерлейкина-8 (IL-8) фрондосин В **40** [27].

Перспективные биоактивные агенты найдены среди сестертерпенов.

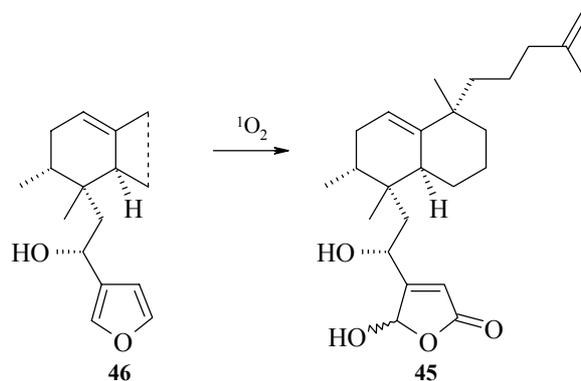
Алифатические терпеноиды, включающие как не измененные, так и модифицированные фурановые циклы, образуют систему химической защиты морских губок. К ним относятся стробилин **41**, дигидроирцинин **42** [1] и гипносноигин С **43** [28]. Производное гидроскибутанолида окинонеллин В **44**, является цитотоксическим, противосудорожным и антибактериальным агентом [29].

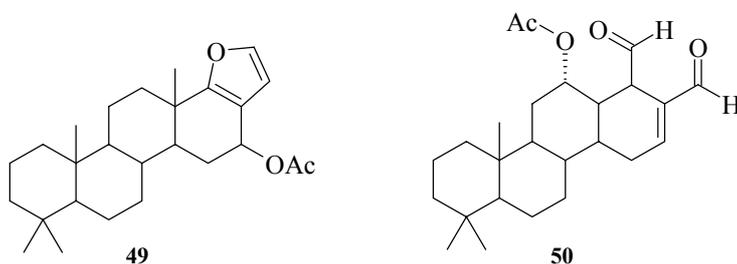
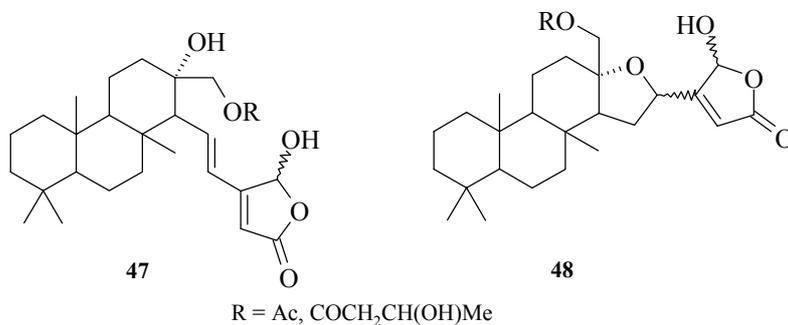




Бициклический сестертерпеноид дизидиолид **45**, выделяемый из карибской губки *Dysidea etheria*, обладает высокой активностью ингибитора протеинфосфатазы. Терпеноид рассматривается как перспективный противораковый агент. Осуществлен его полный синтез, завершающей стадией которого является фотоокисление фуранового предшественника **46** [30] (схема 4). Метаболиты черного коралла спонгианолиды **47**, **48**, ингибирующие протеинкиназу С, угнетают развитие клеток рака грудной железы MCF-7 [31].

Схема 4



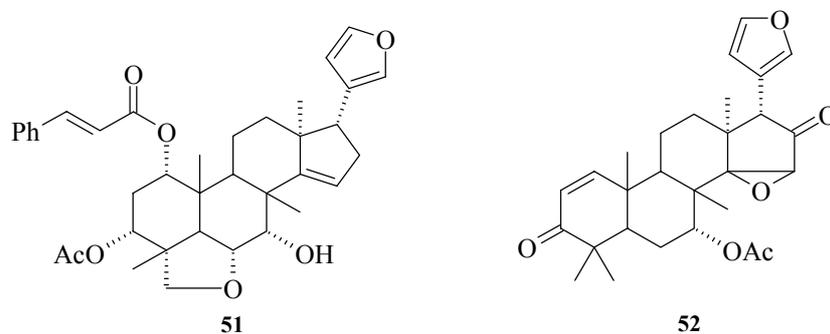


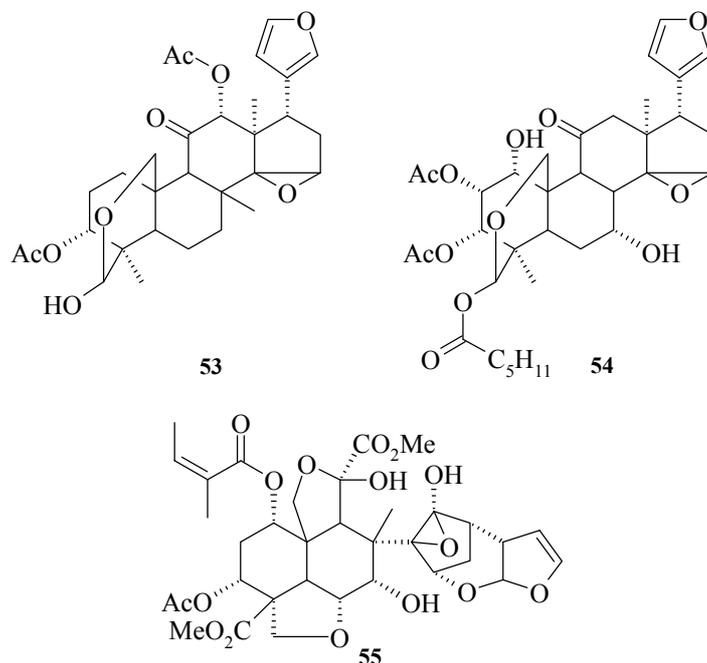
Тетрациклические сестертерпены **49**, **50** способны подавлять рост клеток некоторых видов рака человека [32].

Среди фуранотерпеноидов особое место занимают лимонииды и мелиацианины, отнесенные к группе тетранортритерпенов. Эти соединения, как правило, насыщены кислородсодержащими функциями и могут содержать как не измененную, так и глубоко деструктурированную циклическую систему.

С позиций медицинской химии наибольший интерес представляют терпеноиды с сохраненными циклами.

Противораковую активность обнаружил мелиавокин **51**, выделенный из коры тропического дерева *Melia volkensii* [33], тогда как эпоксиазадирадион **52** ингибирует репродукцию вируса ВИЧ-1 [34]. Гусенданин **53** рассматривается как перспективное противоядие при отравлении ботулизмом [1]. В этом ряду найдены сильные токсины. Например, содержащиеся в плодах субтропического дерева *Melia azederach* мелиатоксины **54**, являются причиной отравлений этими плодами [1].





Описан целый ряд лимонидов, имеющих глубоко измененный остов. Многие из них имеют мощную инсектицидную активность. Одно из них азадирахтин **55** продуцирует дерево *Azadirachta indica*, используемое в странах Азии для защиты плантаций от насекомых вредителей.

Масло азадирахты поступило на рынок как инсектицид [1].

Как следует из изложенного, продуцентами биологически активных фурано-терпеноидов преимущественно являются тропические и субтропические растения и морские организмы. Большинство метаболитов относится к труднодоступным соединениям, поэтому синтез их или их аналогов актуален. Интерес представляют также синтетические трансформации доступных метаболитов.

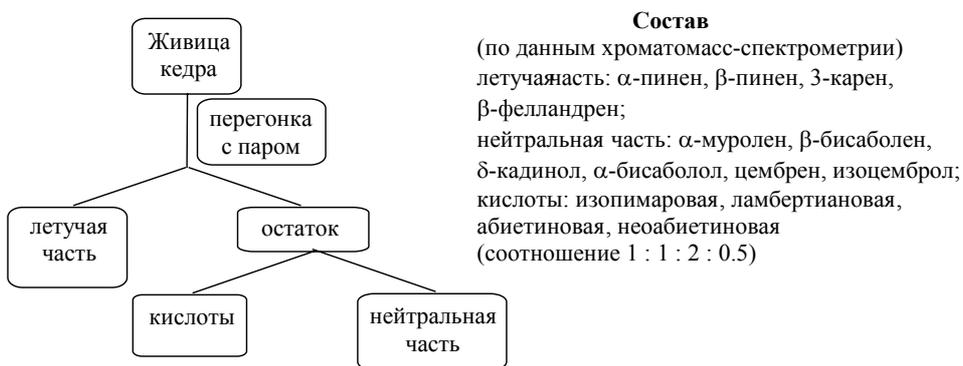


Рис. 1. Схема разделения компонентов живицы кедра

Флора Сибири и Алтая, не отличающаяся богатым выбором фуранотерпеноидов, тем не менее, представляет возможность использования такого доступного соединения, как ламбертиановая кислота (ЛК) **56**.

Разработав технологичные методы выделения ЛК из хвои и живицы сибирского кедра (рис. 1), мы укрепились во мнении, что этот фуранотерпеноид может в случае необходимости производиться в опытно-промышленном масштабе.

В последнее время мы реализуем программу, включающую химические и фармакологические исследования [35–42] и направленную на поиск путей оптимального использования ЛК. Главное внимание мы уделяем производным, синтез которых предусматривает сохранение углеродного остова.

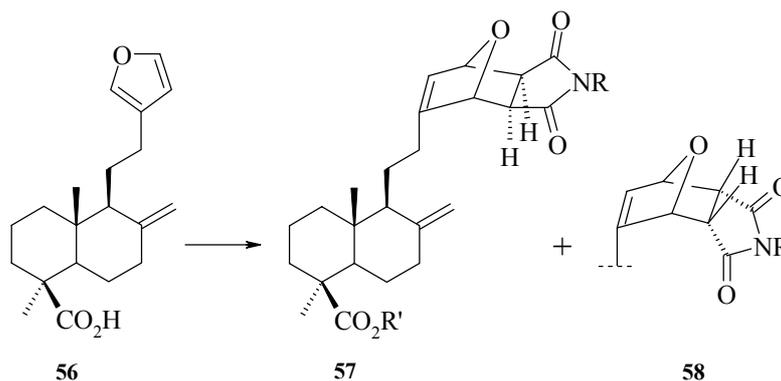
Ранее нами было показано, что введение азотсодержащих фрагментов в молекулу ЛК способствует усилению нейротропной активности. В связи с этим мы осуществляли синтез дитерпеновых алкалоидов нескольких структурных типов.

Показано, что циклоприсоединение N-замещенных малеинимидов к фурановому циклу ЛК приводит к дитерпеноидам, содержащим структурный фрагмент 10-окса-4-азатрицикло[5,2,1,0<sup>2,6</sup>]дец-8-ена. Продуктом реакции является в каждом случае смесь *экзо*-(**57**) и *эндо*-(**58**) изомеров, которые в большинстве случаев удалось разделить (схема 5). Гидрирование на Pd/C проходит с параллельным насыщением обеих двойных связей, давая тетрагидроаддукты **59**, **60**. Характерно, что при гидрировании N-(4-бромфенил)-замещенных трицикланов удается сохранить экзометиленовую двойную связь и получить дигидропроизводное **61**.

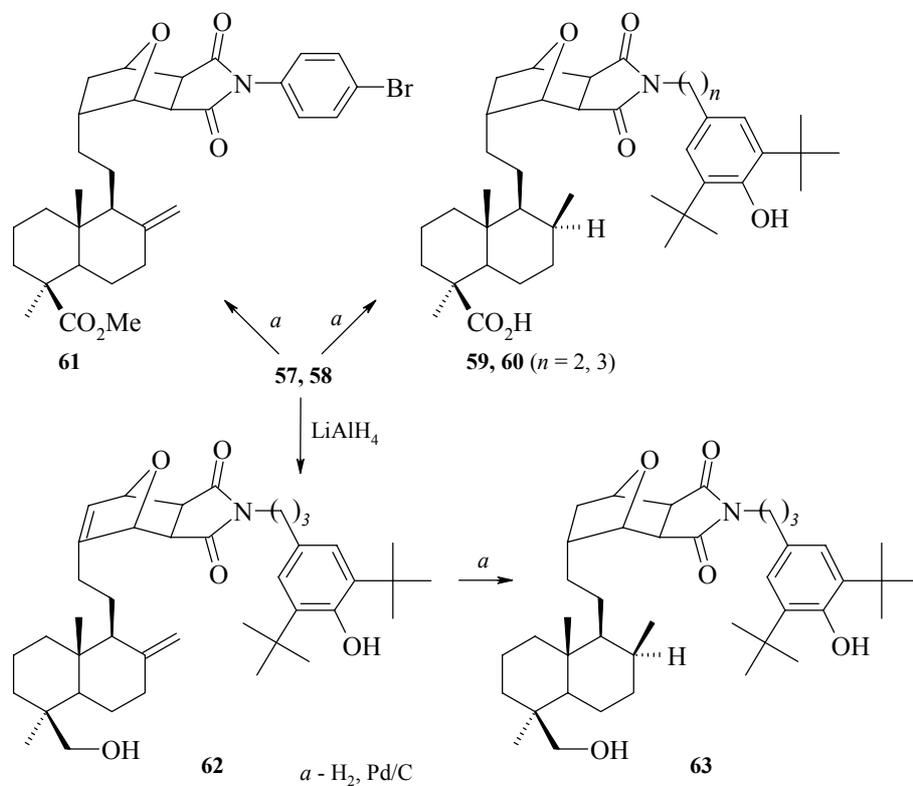
Восстановление аддуктов действием LiAlH<sub>4</sub> приводит к пирролидинодитерпенам типа **62**, гидрирование которых дает **63**.

Изучение нейротропных свойств новых производных ЛК с применением тестов принудительного плавления и поведенческих реакций позволяет отнести их к классу антидепрессантов. Некоторые соединения проявляют выраженный седативный эффект. Выявлены агенты, способствующие преодолению стрессового состояния животных.

Схема 5

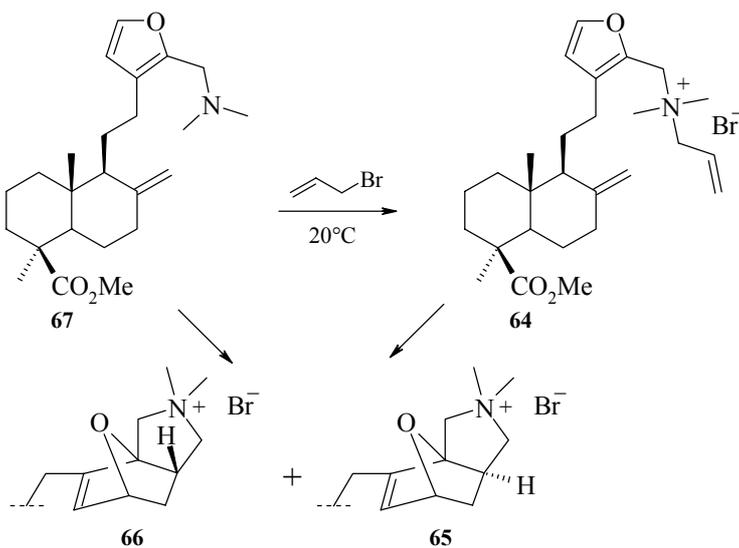


R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Bn, 4-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 4-OH-3,5-*t*-BuC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,  
4-OH-3,5-*t*-BuC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; R' = H, Me



Алкалоиды с трициклическим фрагментом другого типа удается получить путем внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера четвертичных алиламмониевых солей типа **64** (схема 6).

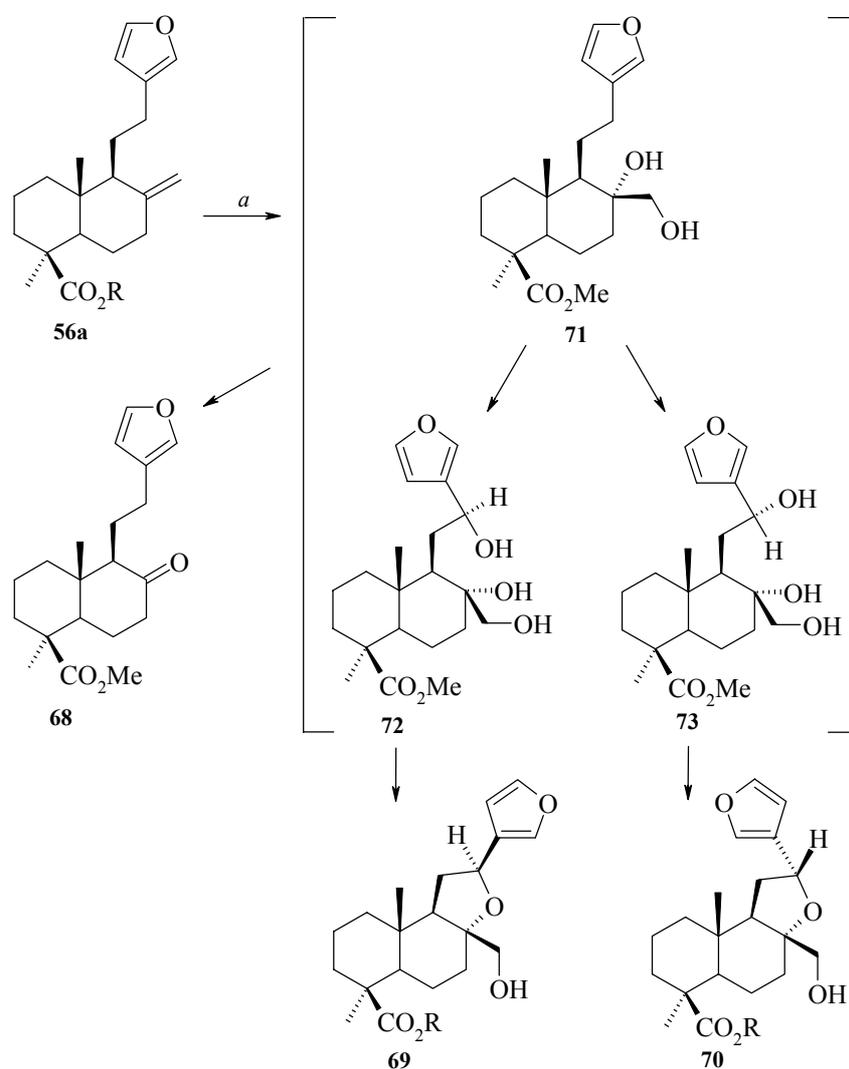
Схема 6

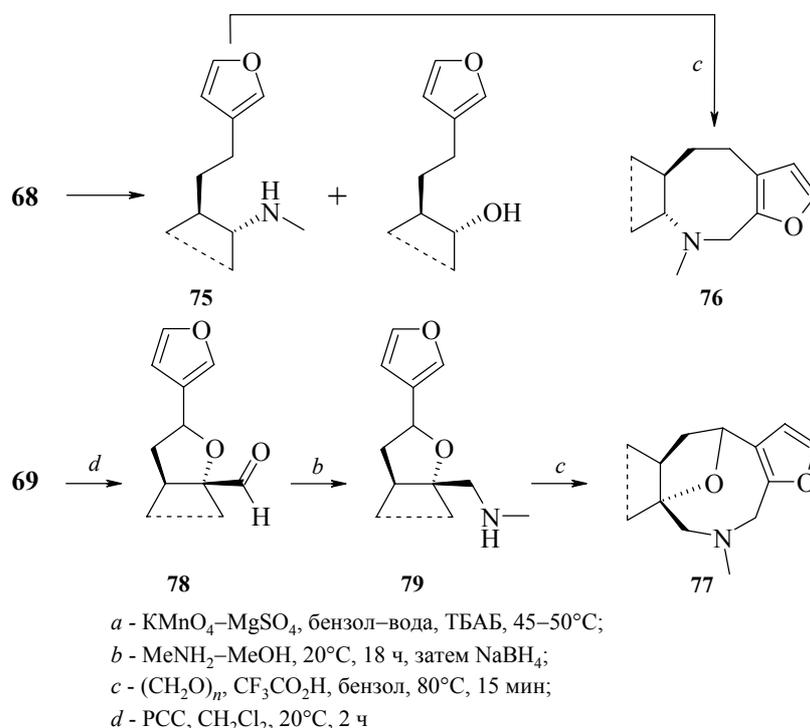


Так, при нагревании солей в ацетонитриле или бензоле образуется смесь 5*S*-(**65**) и 5*R*-(**66**)-диастереоизомеров. Эти соединения можно получить непосредственно из диметиламинопроизводного ЛК **67** и аллилбромида.

Дитерпеновые алкалоиды, содержащие фрагменты [3,4-*b*]-фураноазациклооктана и [3,4-*b*]-фураноазациклононана, получены на основе соединений, образующихся при окислении метилового эфира ЛК **56a** с помощью  $\text{KMnO}_4$  в присутствии катализатора фазового переноса. Это, ранее не описанное превращение, протекает нетривиально с образованием норкетона **68** (21%), (8*R*,12*S*)-оксида **69** (39%) и его (8*R*,12*R*)-изомера **70** (11%) (схема 7).

Схема 7





Как видно из приводимой ниже схемы, первичным процессом окисления фуранотерпеноида **56a** является гидроксирование двойной связи, протекающее, с менее экранированной стороны и дающее в качестве интермедиата гликоль **71**. Его расщепление приводит к норкетону **68**. Параллельно идет C(12)-окисление с образованием триолов **72**, **73**, спонтанно циклизующихся в оксиды **69**, **70**. Восстановительное аминирование норкетона с участием  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  и  $\text{NaBH}_4$  идет стереоспецифично. Образующийся при этом аминоэфир **74** гладко реагирует с формальдегидом по схеме внутримолекулярной реакции Манниха с образованием азабicycloоктана **75**. Превращение оксида **69** в алкалоид **76** осуществлено окислением в альдегид **77**, восстановительным аминированием в амин **78** и последующей циклизацией по Манниху действием  $\text{CH}_2\text{O}$ .

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РФФИ (грант № 03-03-33093).

## Литература

1. Семенов А.А., *Очерк химии природных соединений*, Новосибирск: Наука, 2000, с. 664.
2. Warindee P., Wolfender J.-L., Lackavanne J.-B., *Chimia* **2000** 54 (7–8) 443.
3. Kittakoop P., Wanasith S., Watts P., *et al.*, *J. Nat. Prod.* **2001** 64 (3) 385.
4. Tanaka J., Marriott G., Higa T., Higa T., *J. Nat. Prod.* **2001** 64 (11) 1468.

5. Kagawa K., Tokura K., Uchida K., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1993** 41 (9) 1604.
6. Tanabe M., Chen Y.-D., Saito K., Kano J., *Chem. Pharm. Bull.* **1993** 41 (4) 710.
7. Патент Японии 63-102 644, 1987; *РЖХ* **1989** 200 84П.
8. Muller M., Schroder J., Magg C., *Tetrahedron Lett.* **1998** 39 (26) 4655.
9. Cheng W.C., Wong H.N.C., *Tetrahedron Lett.* **1998** 39 (36) 6521.
10. Wang E.S., Luo B.Sh., Mak T.C.W., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1994** 35 (40) 7401.
11. Zoretic P.A., Fang H., Ribeiro A.A., *J. Org. Chem.* **1998** 63 (4) 1156.
12. Goldsmith D.J., Deshpande R., *Synlett* **1995** (5) 495.
13. Hungerford N.L., Saunders D., Kitching W., *Aust. J. Chem.* **1998** 51 (12) 1103.
14. Chen T.-B., Galinis D.L., Wiemer D.F., *J. Org. Chem.* **1992** 57 (3) 862.
15. Nieto M., Gallardo O.V., Rossomando, *J. Nat. Prod.* **1996** 59 (9) 880.
16. Дембицкий В.М., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А., *Химия в интересах устойчивого развития* **2002** 10 (3) 269.
17. Imamura P.M., Costa M., *J. Nat. Prod.* **2000** 63 (12) 1623.
18. Ata A., Kerr R., *Heterocycles* **2000** 53 (3) 717.
19. Rodriguez A.D., Shi Y.-G., Huang S.D., *J. Org. Chem.* **1998** 63 (13) 4425.
20. Cases M., Gonzalez-Lopez de Turiso, Pattenden G., *Synlett* **2001** (12) 1869.
21. Leoberg S., J.C. de Bisean, Daloz D., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2000** 41 (5) 633.
22. Lindel T., Jensen P.R., Fenical W., *J. Am. Chem. Soc.* **1997** 119 (37) 8744.
23. Nicolaou K.C., Winssinger N., Vourloumis D., *J. Am. Chem. Soc.* **1998** 120 (44) 10814.
24. Zoretic P.A., Wang M., Zhang Y., Shen L., *J. Org. Chem.* **1996** 61 (5) 1806.
25. Yiang R.W., Ma S.-C., But P.P.-H., Mak T.C.W., *J. Nat. Prod.* **2001** 64 (10) 1266.
26. Carroll J., Jonsson E.N., Ebel R., *et al.*, *J. Org. Chem.* **2001** 66 (21) 6847.
27. Inoue M., Frontier A.J., Danishefsky S.J., *Angew Chem., Int. Ed.* **2000** 39 (4) 761.
28. Faulkner D.J., *Nat. Prod. Rep.* **2002** 19 (1) 1.
29. Schmitz W.D., Messerschmidt N.B., Romo D., *J. Org. Chem.* **1998** 63 (7) 2058.
30. Corey E.J., Roberts B.E., *J. Am. Chem. Soc.* **1997** 119 (51) 12425.
31. He H., Kulanthaivel P., Baker B.J., *Tetrahedron Lett.* **1994** 35 (39) 7189.
32. Rueda A., Zubia E., Ortega M.J., *J. Org. Chem.* **1997** 62 (5) 1481.
33. Zeng Lu., Gu Z.M., Fang X.P., *et al.*, *Tetrahedron* **1995** 51 (9) 2477.
34. Fernandez-Mateos A., de la Nava M.E.M., Coca G.P., Gonzalez R.R., *J. Org. Chem.* **1998** 63 (25) 9440.
35. Толстиков Г.А., Шульц Э.Э., Чернов С.В. и др., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, с. 139.
36. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., *Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения* **2002** (7) 9.
37. Чернов С.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А., *ЖОХ* **2000** 36 (10) 1493.
38. Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А., *Докл. РАН* **2001** 381 (3) 356.
39. Чернов С.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А., *Докл. РАН* **2001** 381 (5) 643.
40. Толстикова Т.Г., Долгих М.П., Толстиков Г.А., *Докл. РАН* **2000** 374 (2) 268.
41. Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Воевода Т.В. и др., *Докл. РАН* **2001** 376 (2) 271.
42. Толстикова Т.Г., Воевода Т.В., Долгих М.П., Сорокина И.В., *Экспер. клинич. фармакол.* **2002** 65 (2) 9.

# Пирролкарбодитиоаты: Синтез и применение в дизайне сложных гетероциклических систем

Трофимов Б.А.

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН  
664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1*

## Введение

C-Функционализация пирролов дитиоатной группировкой дает C-пирролкарбодитиоаты – пиррольные строительные блоки, имеющие большой синтетический потенциал. Однако до наших систематических исследований в этой области такая функционализация и ее синтетическое применение были мало изучены.

Известно, что присоединение пиррольных анионов к сероуглероду приводит главным образом к N-пирролдитиоатам [1]. Например, в присутствии сверхоснования (NaN/DMCO) [4] пирролят калия и его 2,5-диметильное производное [2, 3] или сам пиррол образуют с CS<sub>2</sub> в основном N-карбодитиоаты (дитиокарбаматы) с высокими выходами.

Лишь при использовании пиррольных реактивов Гриньяра в реакции с CS<sub>2</sub> с выходами до 47% [9] были получены некоторые 2-пирролкарбодитиоатные кислоты и их сложные эфиры [2, 5–9].

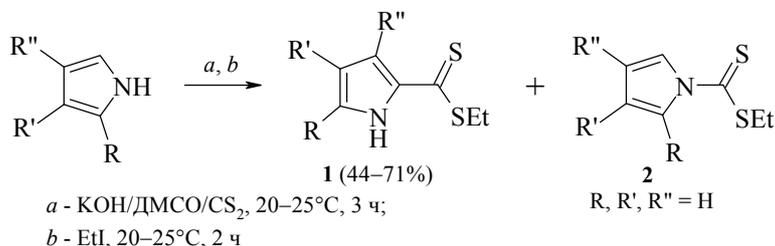
С близким выходом (43%) из пиррольного реактива Гриньяра и диэтил три-тиокарбоната был получен этил 2-пирролкарбодитиоат [10]. Кроме этого, в некоторых работах эпизодически описывались синтезы 2- и 3-пирролкарбодитиоатов (например, путем алкилирования пирролов сероуглеродом по Фриделю–Крафтсу [11, 12]), которые однако были неселективными и давали низкие выходы продуктов.

## 1. Синтез пирролкарбодитиоатов

Недавно мы разработали общий удобный синтез 2-пирролкарбодитиоатов с использованием CS<sub>2</sub> в сверхосновной системе KOH–DMCO [13–16]. Пиррольные анионы, генерируемые в этой системе, атакуют CS<sub>2</sub> исключительно или в основном положением 2, давая 2-пирролкарбодитиоатные анионы, которые после алкилирования (например, этилирования этилиодидом) образуют соответствующие сложные эфиры 2-пирролкарбодитиоатных кислот **1** с выходом 44–71% (схема 1). Единственным исключением здесь является незамещенный пиррол, который дает только 1-пирролкарбодитиоат **2**.

Заместители в пиррольном кольце значительно влияют на соотношение 1- и 2-пирролкарбодитиоатных изомеров. При введении всего лишь одной метильной группы в α-положение пиррола, 2-пирролкарбодитиоат становится единственным продуктом реакции (выход 46%), и N-изомер вообще не удается обнаружить в реакционной смеси.

Схема 1



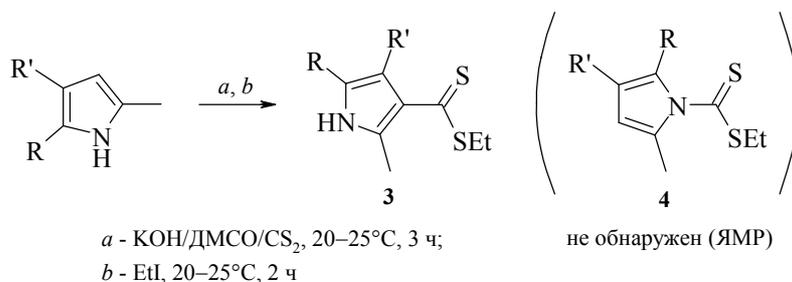
Любые другие комбинации алкильных заместителей в пиррольном кольце приводят к селективному образованию 2-пирролкарбодитиоатов с выходом до 71%.

Региоселективность дитиокарбонизации нарушается при введении фенильного заместителя в  $\alpha$ -положение пиррола: наряду с основными продуктами – 2-пирролкарбодитиоатами (выход 44–59%), с выходом 24–33% образуются также N-изомеры.

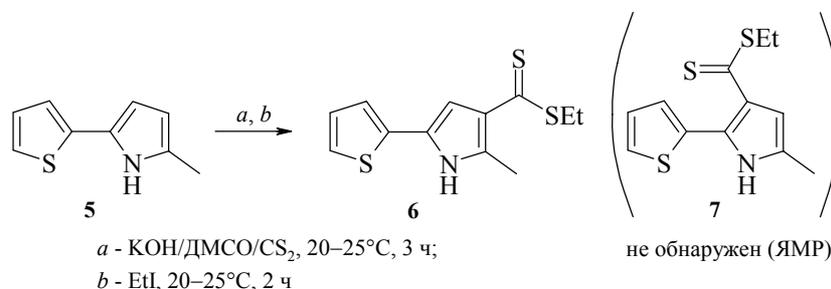
При наличии заместителей в обоих  $\alpha$ -положениях пиррола наиболее вероятным казалось образование N-пирролкарбодитиоатов, поскольку, как упомянуто выше, примеров дитиокарбонизации пирролов по  $\beta$ -положению до наших работ было известно немного. Были известны лишь единичные примеры. Однако, вопреки ожиданиям, в этой реакции были выделены исключительно этил 3-пирролкарбодитиоаты **3** с выходами 36–61% [17, 18] (схема 2).

N-Пирролкарбодитиоаты **4** не были обнаружены (ЯМР) среди продуктов реакции.

Схема 2



В случае 2-арил(гетарил)-5-метилпирролов, например **5**, возможно образование обоих изомеров: 3- и 4-пирролкарбодитиоатов. Однако реакция оказалась строго региоспецифичной: в реакционной смеси были обнаружены только 4-изомеры **6** (выходы 44–61%), т.е. изомеры, имеющие дитиоатную функцию рядом с метильной группой [17–19] (схема 3). 3-Изомеры **7** вообще не были зафиксированы (ЯМР). Вероятно, причиной такой региоспецифичности является стерическое экранирование положения 3 пиррольного кольца *орто*-водородным атомом ароматического или гетероароматического заместителя.



Регионаправленность присоединения мультидентатных пиррольных анионов к сероуглероду проанализирована теоретически [20–23].

Квантовохимические расчеты (MP2/6-31+G\*\* с учетом поляризационных и диффузных функций) [20–25] показывают, что самый большой отрицательный заряд (~0.4) находится в пиррольных анионах на атоме азота и практически не зависит от замещения метильными группами в кольце [20–22, 25]. Следовательно, если имеет место зарядовый контроль, пиррольный анион во всех случаях должен атаковать CS<sub>2</sub> своим атомом азота, давая преимущественно 1(N)-изомеры.

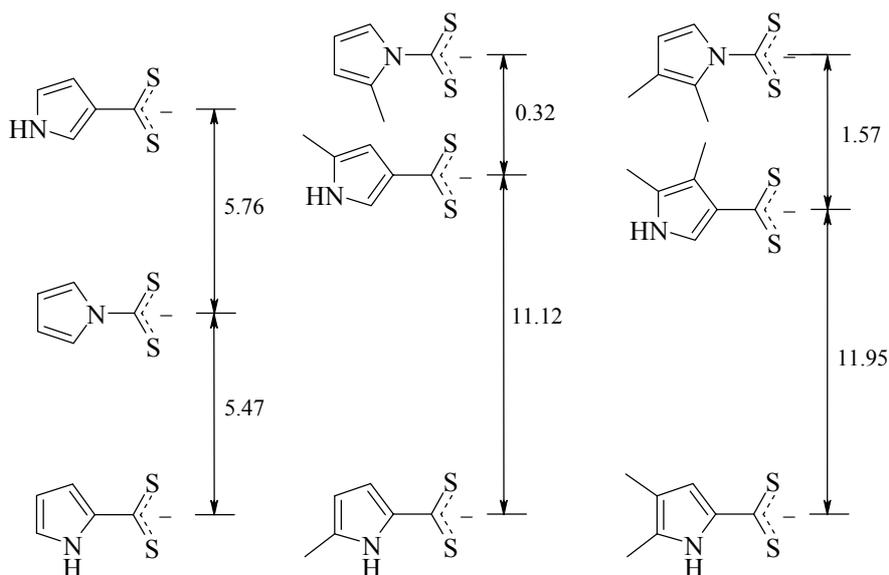
В то же время, заряды на углеродных атомах в пиррольном кольце существенно изменяются при введении заместителей. Метильная группа в  $\alpha$ -положении пиррола значительно увеличивает отрицательный заряд в положении 4, и он становится сравнимым с зарядом на атоме азота. Поэтому если реакция контролируется зарядами, атака сероуглерода  $\beta$ -положением 2-метилпиррольного аниона является достаточно вероятной.

В 2,3-диметилпиррольном анионе заряды на всех углеродных атомах существенно изменяются, и положение 4 становится еще более отрицательным, чем атом азота. Однако в действительности никакой значительной разницы в экспериментальном поведении этих двух пирролов не наблюдается (выходы соответствующих 2-пирролкарбодитиоатов – 46 и 51% [15], т.е. в пределах ошибки эксперимента). Несмотря на высокие отрицательные заряды в  $\beta$ -положениях 2-метил- и 2,3-диметилпиррольных анионах (которые гораздо выше, чем заряды в  $\alpha$ -положениях), вместо ожидаемых 3-изомеров образуются исключительно соответствующие 2-пирролкарбодитиоаты.

Следовательно, имеет место либо орбитальный контроль реакции, либо перегруппировка первоначально образовавшихся 1- или 3-изомеров в 2-изомеры. Как следует из квантовохимических расчетов [21, 23, 25], энергии ВЗМО и их форма для изученных пиррольных анионов различаются незначительно. Поэтому перегруппировка остается наиболее вероятным объяснением наблюдаемой региохимии.

В анионе 2,5-диметилпиррола отрицательный заряд  $\beta$ -положения также не намного отличается от заряда на атоме азота. Это позволяет предположить, что  $\beta$ -положение будет участвовать в реакции с CS<sub>2</sub>, в особенности учитывая то, что атом азота стерически экранирован двумя метильными группами. В этом случае теоретическое предположение действительно согласуется с экспериментом.

Вычисленные значения разностей энергий (в том же базисе) показывают (рис. 1), что незамещенный 2-пирролкарбодитионатный анион на 5.47 ккал/моль более стабилен, чем соответствующий N-изомер [21, 23, 25]. Это не согласуется с экспериментом, который дает только 1-пирролкарбодитионат – следовательно, его можно считать кинетическим продуктом.



**Рис. 1.** Разности энергий (ккал/моль) 1-, 2- и 3-пирролкарбодитионатных анионов (MP2/6-31+G\*\*): эффект метильного замещения [21, 23]

Метильная группа в  $\alpha$ -положении увеличивает стабильность аниона 2-пирролкарбодитиоата по сравнению с соответствующим N-изомером на 11.12 ккал/моль. Следующий метильный заместитель в  $\beta$ -положении лишь незначительно увеличивает эту разницу (до 11.95 ккал/моль).

Большая энергетическая предпочтительность метилзамещенных 2-пирролкарбодитионатных анионов объясняет их наблюдаемое региоселективное образование, которое, скорее всего, является термодинамическим результатом, в то время как N- или 3-изомеры могут быть кинетическими продуктами.

Очевидно, что в случае незамещенных пирролкарбодитионатных анионов разница в энергиях (5.47 ккал/моль) недостаточно велика для легкой перегруппировки.

Незамещенный 3-пирролкарбодитионатный анион по энергии находится на 5.76 ккал/моль выше, чем его 1-изомер, в то время как 3-карбодитионат-анионы 2-метил- и 2,3-диметилпирролов различаются по энергиям от своих N-карбодитионатных изомеров незначительно: на 0.32 ккал/моль предпочтительней 3-(2-метилпиррол)карбодитионат и на 1.57 ккал/моль – 1-(2,3-диметилпиррол)карбодитионат [21, 23, 25] (рис. 1). На основании расчетных данных можно было ожидать,

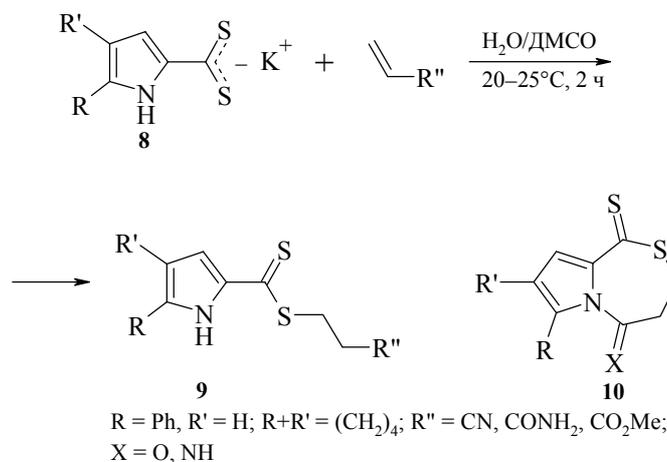
что анион 2,5-диметилпиррола будет атаковать  $CS_2$  положением 3(4) (на термодинамической стадии реакции), приводя к соответствующему 3(4)-карбодитиоату, который на 6.93 ккал/моль более стабилен, чем N-изомер [21, 23, 25]. Это действительно согласуется с экспериментом (см. превращение **5**→**6**).

## 2. Реакционная способность 2-пирролкарбодитиоатов

### 2.1 Анионы 2-пирролкарбодитиоатов как нуклеофилы

Благодаря нашим систематическим исследованиям реакции пирролов с сероуглеродом впервые стали легко доступными различные замещенные 2- и 3-пирролкарбодитиоаты. Они оказались удобными строительными блоками для сборки новых гетероциклических ансамблей на основе пиррола. Будучи высоко нуклеофильными соединениями, анионы 2-пирролкарбодитиоатов **8**, генерируемые *in situ*, мягко присоединяются к электрофильным алкенам, таким как акрилонитрил, акриламид или метилакрилат, давая соответствующие производные пропионовой кислоты **9** с выходом до 62% [26] (схема 4). Внутримолекулярная циклизация этих соединений открывает путь к функционализированным пирролотиаазепинам **10**.

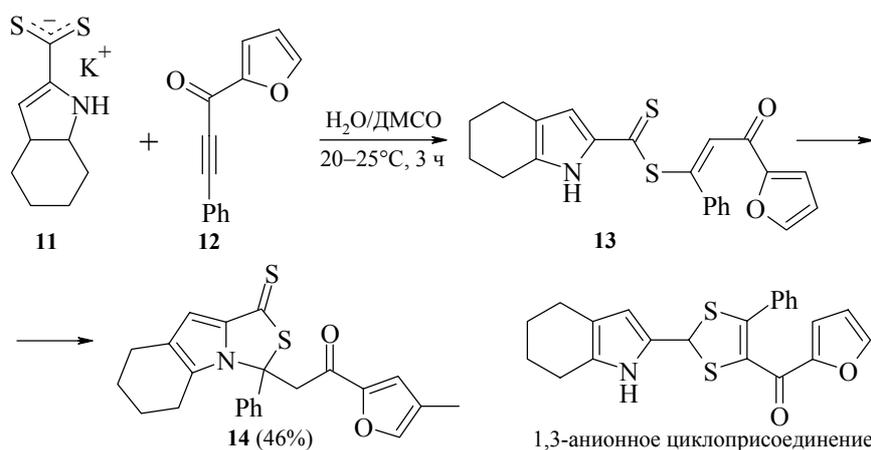
Схема 4



Электрофильные ацетилены также являются активными акцепторами анионов 2-пирролкарбодитиоатов. Пример таких реакций – присоединение 2-(4,5,6,7-тетрагидроиндол)карбодитиоата **11** (легко генерируемого из ставшего доступным 4,5,6,7-тетрагидроиндола [27–29]) к фенил 2-фууроилацетилену **12** [30, 31] (схема 5). Ожидаемого (согласно [32, 33]) 1,3-анионного циклоприсоединения в этом случае не наблюдается. Происходит нормальное нуклеофильное присоединение дитиоата-ниона к тройной связи со стереоспецифическим образованием *Z*-аддукта **13**, т.е., несмотря на очевидные стерические затруднения, реализуется классическая схема *транс*-присоединения. Стерически затрудненная двойная связь аддукта **13** оста-

ется активной и участвует в дальнейшей внутримолекулярной циклизации с образованием (в одну стадию) тетрагидроиндолотиазола **14** [30].

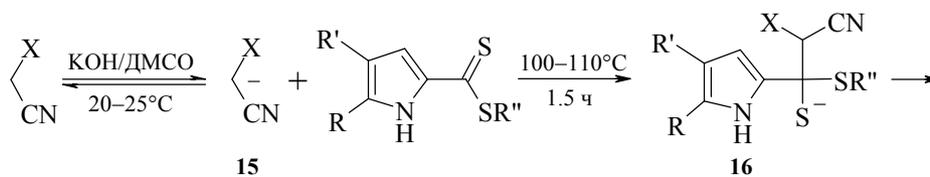
Схема 5

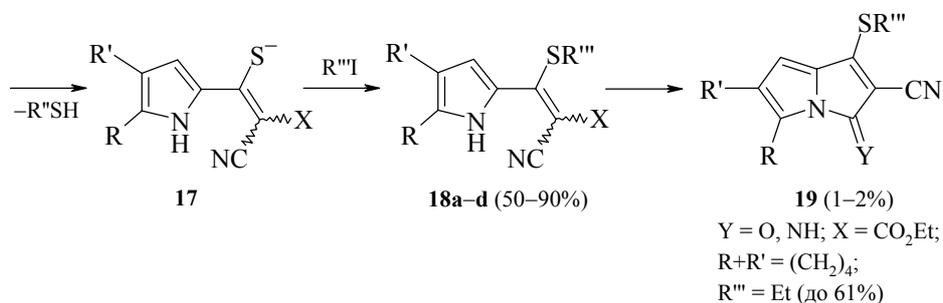


## 2.2 2-Пирролкарбодитиоаты как электрофилы: синтез функционализированных 2-винилпирролов

2-Пирролкарбодитиоаты являются хорошими электрофилами. Карбанионы **15**, генерируемые из различных СН-кислот, таких как малонитрил, малонитриламид и т.п., в системе КОН–ДМСО присоединяются к тиокарбонильной группе 2-пирролкарбодитиоатов при 100–110°C (схема 6). Аддукт **16** отщепляет тиол, давая винилтиолят **17**, который после алкилирования образует функционализированные 2-винилпирролы **18a–d** с выходом 51–90% в зависимости от замещения в пиррольном кольце, функций исходных СН-кислот и структуры алкилирующего агента [34]. Комбинирование этих заместителей и функций открывает широкие возможности для синтеза разнообразных функционализированных 2-винилпирролов. Последние являются очень реакционноспособными соединениями, склонными к внутримолекулярной циклизации в пирролизины (пирроло[1,2-*a*]пирролы) **19** – обычные побочные продукты этого синтеза, часто присутствующие в реакционных смесях в количестве 1–2%. Однако, в некоторых случаях, например, при Z = CO<sub>2</sub>Et, R'–R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, пирролизины **19** могут стать основными продуктами реакции (выход более 60%) [34].

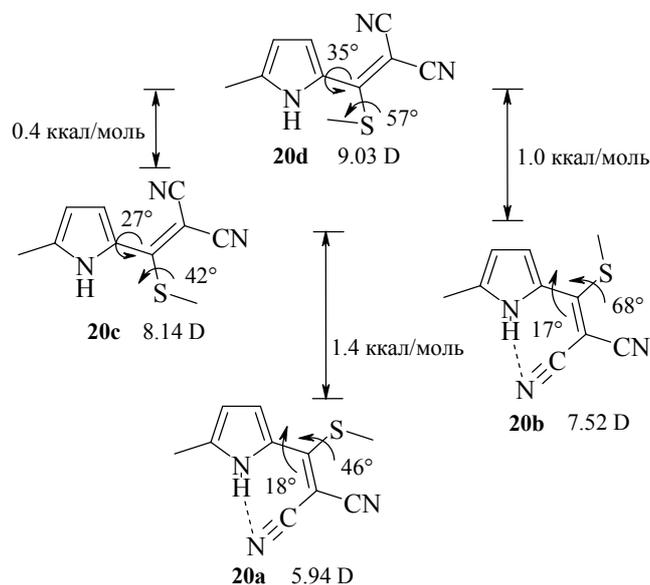
Схема 6





<b>18</b>	R	R'	R'''	X	Выход <b>18</b> , %
<b>a</b>	<i>n</i> -Pr	Et	Et	CONH <sub>2</sub>	90
<b>b</b>	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Pr	Et	CN	51
<b>c</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		Allyl	CN	63
<b>d</b>	Ph	H	Et	CONH <sub>2</sub>	82

Квантовохимические расчеты (6-31G\*) достаточно хорошо воспроизводят экспериментально полученные дипольные моменты для дициановинилпирролов, подтверждая их сильную зависимость от конформации. Для 2-метил-5-(2,2-дициано-1-метилтио)винилпиррола две наиболее стабильные конформации **20a** и **20b** имеют цианогруппу в *син*-положении к пиррольному азоту, указывая таким образом на возможность внутримолекулярного Н-связывания между группами NH и CN [35, 36] (рис. 2).



**Рис. 2.** Конформации, разности энергий и дипольные моменты (6-31G\*) 2-метил-5-(2,2-дициано-1-метилтио)винилпиррола

Обе эти конформации являются практически планарными по отношению к пиррольному кольцу и двойной связи (угол между этими двумя плоскостями составляет 17–18°), причем метилтиогруппа выведена из плоскости на 46° и направлена в сторону от пиррольного кольца в наиболее стабильной конформации **20a**. Вторая по стабильности конформация **20b** имеет единственное отличие от первой: метилтиогруппа выведена из плоскости на 68° и направлена к пиррольному кольцу. Вычисленные значения дипольных моментов (5.94 и 7.52 D) соответствуют экспериментальным значениям для близких аналогов (6.2–7.1 D).

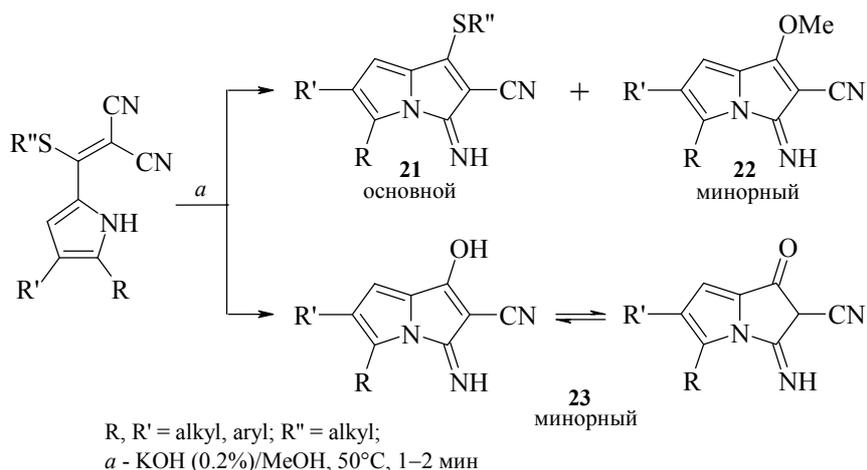
В двух других менее стабильных конформациях **20c** и **20d** нитрильные функции повернуты в стороны от NH-группы и в значительной степени выведены из плоскости пиррольного кольца. Углы между пиррольным кольцом и плоскостью двойной связи составляют 27 и 35°, а метилтиогруппы находятся в *gauche*-конформации. Дипольные моменты этих конформаций (8.14 и 9.03 D) существенно выше, чем экспериментальные.

Разница в энергиях между наиболее и наименее стабильными конформациями равна 1.4 ккал/моль.

### 3. Синтез конденсированных и связанных пиррольных систем через функционализированные 2-винилпирролы

Как упоминалось выше, в отличие от своих аналогов со сложноэфирной функцией [37–40], дициановинилпирролы достаточно стабильны в системе KOH–DMCO и не циклизируются в пирролизины даже при температуре 100–110°C. Однако в метаноле со следовыми количествами KOH (0.2%) при 50°C циклизация протекает практически мгновенно (за 1–2 мин) [38, 39, 41] (схема 7). Из этого следует, что для успешного внутримолекулярного присоединения NH-функции пиррола к нитрильной группе необходимо электрофильное содействие спиртового протона.

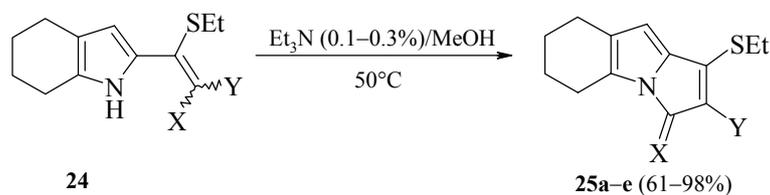
Схема 7



Пирролизины **21** в этом случае часто содержат примеси метокси- **22** и гидроксипирролизинов **23** – минорных продуктов нуклеофильного замещения алкилтиогруппы метоксид- и гидроксид-ионами.

Легкая циклизация функционализированных 2-винилпирролов в соответствующие пирролизины катализируется также следовыми количествами третичных аминов в метаноле при 50°C. Для производных тетрагидроиндола выходы составляют 61–98% и зависят от строения функциональных групп при двойной связи (нитрильной, амидной, кетонной или сложноэфирной) [40, 41] (схема 8). В стандартных условиях дициановинилтетрагидроиндол **24** (X = Y = CN) дает соответствующий пирролизин **25a** за 15 мин, в то время как цианокарбамоильному производному **24** (X = CN, Y = CONH<sub>2</sub>) для этого требуется 5 ч [41].

Схема 8



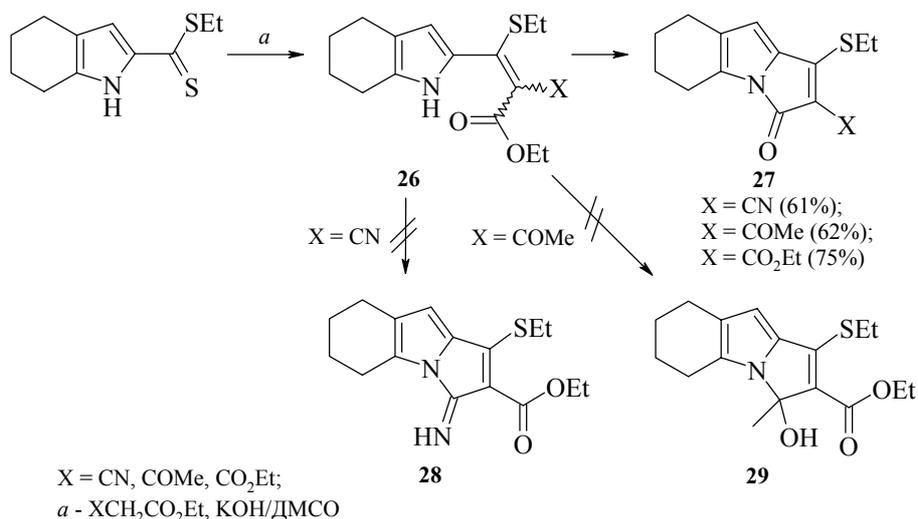
25	Y	X	Выход, %
<b>a</b>	CN	NH	98
<b>b</b>	CONH <sub>2</sub>	NH	93
<b>c</b>	COMe	O	62
<b>d</b>	CN	O	61
<b>e</b>	CO <sub>2</sub> Et	O	75

Винилпирролы со сложноэфирной функцией, например **26**, циклизуются гораздо легче, чем 2-винилпирролы, содержащие только нитрильную или амидную функции, причем это часто происходит уже на стадии их синтеза, когда такие СН-кислоты, как этилцианоацетат, этилацетоацетат или диэтилмалонат конденсируются с 2-пирролкарбодитиоатами в системе КОН–ДМСО (схема 9). Выходы пирролизин-3-онов **27** составляют 61–75%. Уменьшение выходов в данном случае связано с известной нестабильностью сложных эфиров в системе КОН–ДМСО, а также геометрическими ограничениями [40].

Данная реакция является селективной. В случаях, когда у двойной связи вместе с этоксикарбонильной группой находятся другие функции, способные взаимодействовать с NH-группой пиррола, такие как нитрильная или ацетильная, в циклизации принимает участие только этоксикарбонильная функция. Других пирролизи-

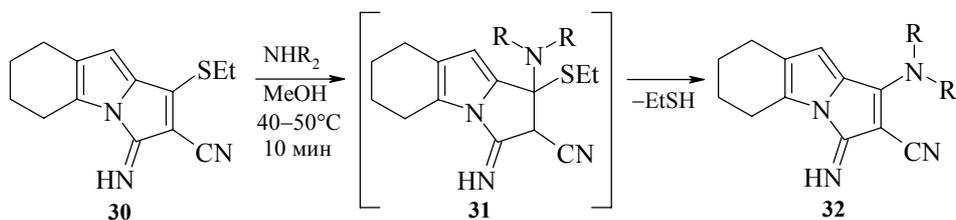
новых структур (типа **28** или **29**) с этоксикарбонильными заместителями среди продуктов реакции не обнаружено [40].

Схема 9



Синтезированные пирролизины, например **30**, обладают интересным химическим свойством: при обработке вторичными аминами в метаноле при 40–50°C в течение 10 мин они количественно обменивают свою алкилтиогруппу на аминную функцию [40, 42, 43] (схема 10). Это формально нуклеофильное замещение, скорее всего, на самом деле является процессом присоединения–элиминирования, хотя промежуточных аддуктов **31** пока выделено не было. Вероятно, движущей силой этого обмена является более сильное пуш-пульное сопряжение в аминоцианоэтильном фрагменте конечных продуктов **32** по сравнению с исходной системой, содержащей атом серы.

Схема 10

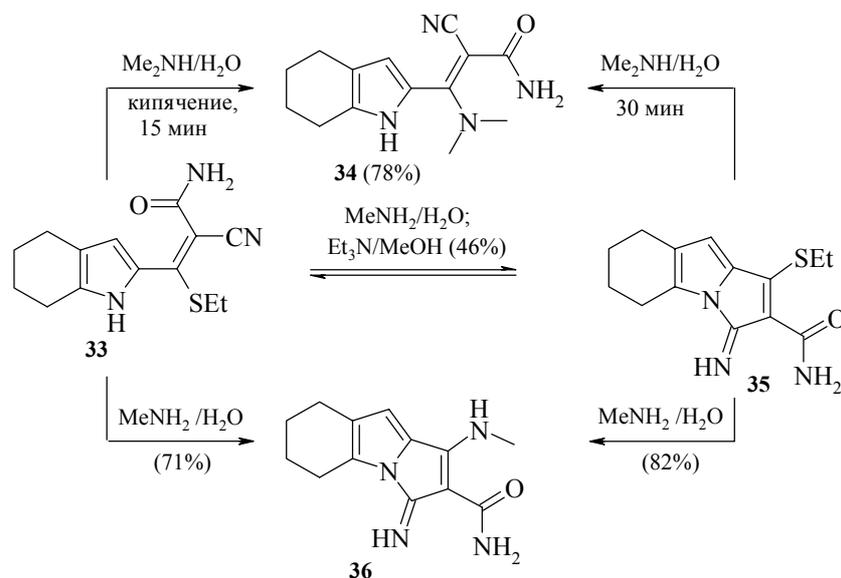


Этот необычно легкий обмен может быть использован как общий и очень эффективный путь синтеза различных 1-амино-2-циано-3-иминопирролизинов **32**, так как в реакцию вступают самые разнообразные амины, в том числе гетероциклические.

Так как пирролизины могут образовываться *in situ* из соответствующих функционализированных 2-винилпирролов под действием аминов, то аминопирролизины, в свою очередь, могут быть синтезированы одnoreакторно непосредственно из 2-винилпирролов.

2-(2-Карбамоил-2-циано-1-алкилтиовинил)пирролы, например **33**, легко обменивают алкилтиогруппу на аминный остаток уже при контакте с водным диметиламином, давая с хорошими выходами соответствующие диметиламиновинилпирролы, например **34** (схема 11). В этом случае ожидаемого пирролизина **35** с остаточной этилтиогруппой не обнаружено [42]. Последний образуется с выходом 46% из тех же винилпирролов типа **33** при кипячении в метаноле с каталитическим количеством  $\text{Et}_3\text{N}$ . Умеренный выход продукта связан с обратной реакцией раскрытия цикла, которая была подтверждена независимо на индивидуальном пирролизине **35**.

Схема 11



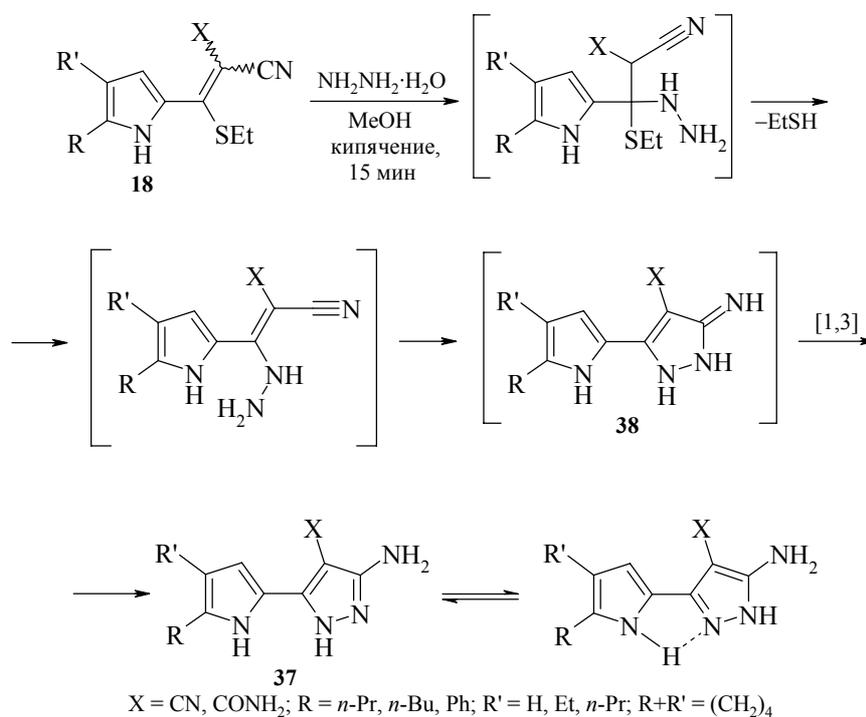
В водном диметилаmine раскрытие цикла протекает до конца и сопровождается одновременным замещением этилтиогруппы на диметиламинный остаток с образованием винилпиррола **34**.

Реакция того же винилпиррола **33** с водным метиламином протекает существенно иначе: сначала происходит замыкание цикла с образованием пирролизина **35**, который обменивает свою этилтиогруппу на метиламинную функцию, образуя пирролизин **36**.

Эти реакции обмена и рециклизации значительно расширяют потенциал винилпирролов **18** как строительных блоков для синтеза функционализированных пирролизиннов.

Пирролиламинопиразолы **37** исключительно гладко и чисто получают из 1-алкилтио-2-циановинилпирролов **18** и гидразингидрата при кипячении реагентов в метаноле в течение 15 мин (схема 12). Замыкание цикла сопровождается элиминированием алкантиолов. Выходы продуктов в большинстве случаев близки к количественным [44–47]. Реакция, по-видимому, начинается со стадии присоединения-элиминирования, за которой следует внутримолекулярное нуклеофильное присоединение гидразинового фрагмента к нитрильной группе. Далее происходит прототропная перегруппировка иминодигидро-пиразольного интермедиата **38**.

Схема 12

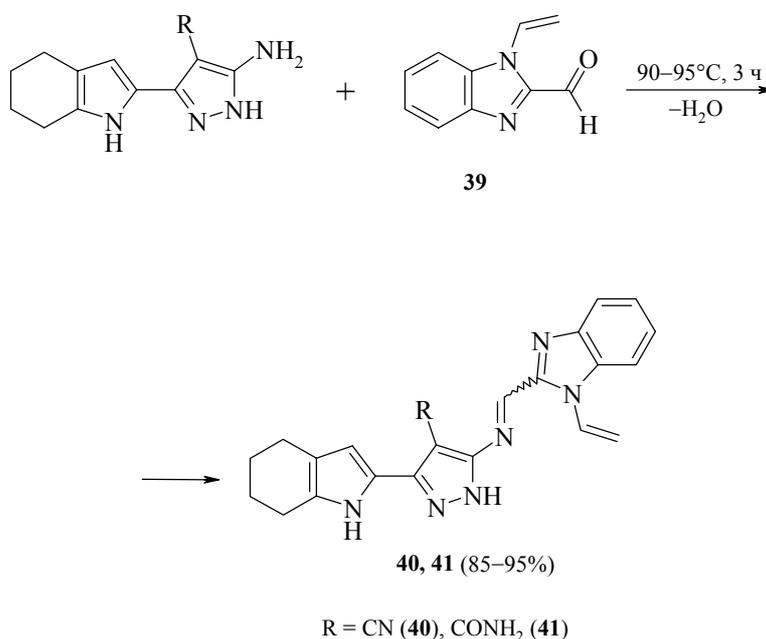


Эта новая общая стратегия делает доступными множество функционализированных пирроло-пиразольных систем **37**, в которых пиррольный фрагмент получается через кетоксимный синтез [27–29] (т.е. может широко варьироваться), а пиразольный цикл, кроме аминогруппы, может содержать также нитрильную, амидную или другие функции, в зависимости от того, какая СН-кислота была изначально использована в синтезе винилпиррола.

Пирролиламинопиразолы позволяют легко конструировать более крупные гетероциклические ансамбли. Например, их конденсация с гетероциклическими альдегидами (такими как N-винилбензимидазолкарбальдегид **39**) (схема 13) приводит к сложным функционализированным системам **40**, **41**, состоящим из пиррольных (тетрагидроиндолных), пиразольных и бензимидазольных циклов, содержащих

реакционноспособные имино- и N-винильную группы, а также нитрильную или амидную функции, с выходом, близким к количественному [48]. Такие системы представляют собой перспективные мультидентные лиганды для хелатирования тяжелых металлов (Co, Cu, Fe, Ni, Pd и др.) и получения биологически и каталитически активных комплексов, подобных витамину B<sub>12</sub>.

Схема 13



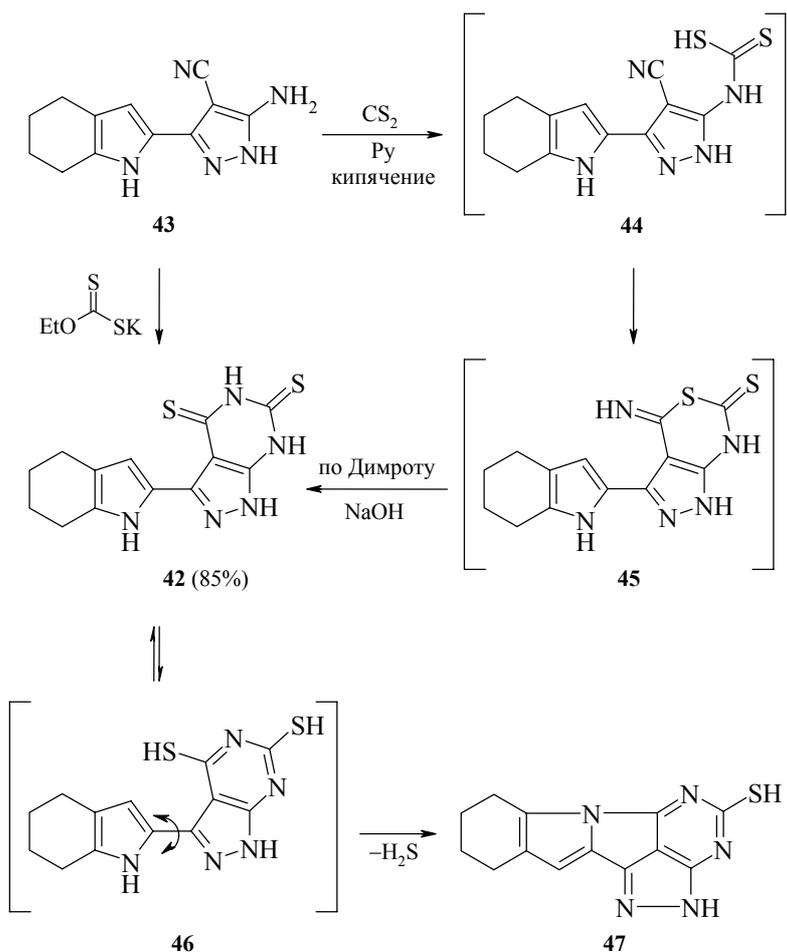
Пирролилпиразоло-дитионо-пиримидины типа **42** (представительный пример) (схема 14) – новое семейство аналогов пуринов – легко получают с хорошим выходом из пирролил-амино-цианопиразолов (например, **43**) и сероуглерода при кипячении реагентов в пиридине [47].

Промежуточная дитиокарбаминовая кислота **44** замыкается в тиазин **45**, который далее рециклизуется по Димроту в дитионо-пиримидин **42**. Последний, вероятно, существует в равновесии с ароматическим дитиольным таутомером **46**, способным к дальнейшей внутримолекулярной циклизации с отщеплением сероводорода и образованием высококонденсированной пирроло-пиразоло-пиримидиновой системы **47**. Близкие результаты получены при использовании ксантогената калия вместо сероуглерода.

Подобные плоские поликонденсированные гетероциклы с пиррольными или индольными фрагментами, способными к переносу заряда, образованию водород-

ных связей и межплоскостной самосборке за счет  $\pi, \pi$ -взаимодействия колец привлекают в настоящее время большой интерес как потенциальные ДНК-интерактивные препараты (см., например, [49]).

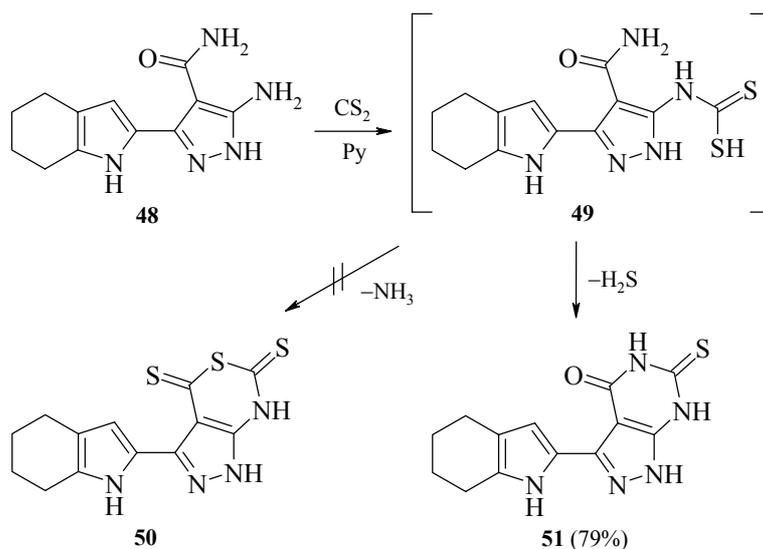
Схема 14



Когда вторая функция в пиразольном кольце является амидной, а не нитрильной, как в случае соединения **48** (схема 15), промежуточная дитиокарбаминная кислота **49** может реагировать двумя альтернативными путями: либо элиминировать аммиак с образованием тиазинового цикла **50** (если тиольная функция ведет себя как нуклеофил по отношению к амиду), либо элиминировать сероводород, давая пиримидиновый цикл **51** (если взаимодействующие функции меняются

ролями). В действительности реализуется второй вариант и хемоселективно образуются пирролил- (в данном примере тетрагидроиндолил)-пиразолопиримидиновые системы **51** с выходом 79% [47].

Схема 15



### Заключение

Систематически разработана новая общая методология конструирования различных функционализированных гетероциклических систем с пиррольными или индольными фрагментами через 2-пирролкарбодитиоаты (легко получаемые основно-катализируемой реакцией пирролов или тетрагидроиндола с сероуглеродом).

Данная методология может быть полезной в синтезе поликонденсированных гетероциклов, способных встраиваться в двойную спираль ДНК (благодаря возможности  $\pi, \pi$ -интерциклической самосборки, переноса заряда, образования водородных связей и электростатических взаимодействий) и, таким образом, играть роль антипролиферационных агентов.

### Литература

1. Katritzky A.R., Marson C.M., Faid-Allah H., *Heterocycles* **1987** 26 (6) 1657.
2. Oddo B., Alberti C., *Gazz. Chim. Ital.* **1938** 68 204; *Chem. Abstr.* **1938** 32 7450.
3. Bereman R.D., Nalewajek D., *Inorg. Chem.* **1977** 16 2687.
4. El A'mma A.G., Grago R.S., *Inorg. Chem.* **1977** 16 2975.
5. McCay C.M., Schmidt C.L.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1926** 48 1933.

6. Oddo B., Mingoia Q., *Gazz. Chim. Ital.* **1926** 56 782.
7. Jensen K.A., Pedersen C., *Acta Chem. Scand.* **1961** 15 1087.
8. Treibs A., *Liebigs Ann. Chem.* **1969** 723 129.
9. Tominaga Y., Matsuoka Y., Oniyama Y., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 647.
10. Loader C.E., Anderson H.J., *Can. J. Chem.* **1971** 49 45.
11. Treibs A., Friess R., *Liebigs Ann. Chem.* **1970** 737 173.
12. Treibs A., Friess R., *Liebigs Ann. Chem.* **1970** 737 179.
13. Трофимов Б.А., Собенина Л.Н., Михалева А.И., *ХГС* **1991** (7) 996.
14. Trofimov B.A., Sobenina L.N., Mikhaleva A.I., *et al.*, *Sulfur Lett.* **1992** 15 (5) 219.
15. Трофимов Б.А., Собенина Л.Н., Михалева А.И., *ХГС* **1992** (9) 1176.
16. Собенина Л.Н., Протасова Л.Е., Сергеева М.П. и др., *ХГС* **1995** (1) 47.
17. Trofimov B.A., Sobenina L.N., Mikhaleva A.I., *et al.*, *Tetrahedron* **2000** 56 7325.
18. Собенина Л.Н., Трофимов Б.А., Деменев А.П. и др., *Тез. всеросс. конф. памяти А.Н. Коста по химии гетероциклов*, Суздаль, 2000, с. 355.
19. Деменев А.П., Синтез и реакционная способность функциональнорзамещенных С-винилпирролов, *Дисс. канд. хим. наук*, Иркутск: ИрИХ СО РАН, 2001.
20. Trofimov B.A., *1st Florida Heterocyclic Course & Conference*, University of Gainesville (Florida, USA), 2000, p. F-1-18.
21. Trofimov B.A., Vitkovskaya N.M., Kobuchev V.B., *et al.*, *Sulfur Lett.* **2001** 24 (4) 181.
22. Кобычев В.Б., Витковская Н.М., Зайцева И.Л. и др., *Тез. междунар. конф. "Механизмы реакций и органические интермедиаты"*, Санкт-Петербург, 2001, с. 133.
23. Кобычев В.Б., Витковская Н.М., Зайцева И.Л. и др., *Журн. структ. хим.* **2001** 42 (4) 645.
24. Кобычев В.Б., Витковская Н.М., Зайцева И.Л. и др., *Тез. II междунар. симп. "Компьютерное содействие в химических исследованиях"*, Москва, 2001, с. 74.
25. Kobuchev V.B., Vitkovskaya N.M., Zaitseva I.L., *et al.*, *Int. J. Quant. Chem.* **2002** 88 542.
26. Собенина Л.Н., Михалева А.И., Петрова О.В., *ЖОрХ* **1999** 35 (19) 1534.
27. Трофимов Б.А., Михалева А.И., *N-Винилпирролы*, Новосибирск: Наука, 1984.
28. Trofimov B.A., in *Adv. Heterocycl. Chem.*, Katritzky A.R., Ed., San Diego: Academic Press, 1990, vol. 51, p. 177.
29. Пожарский А.Ф., Анисимова В.А., Цупак В., в сб. *Практические работы по химии гетероциклов*, Ростовский университет, 1988, с. 9.
30. Собенина Л.Н., Деменев А.П., Михалева А.И., *ЖОрХ* **2001** 37 (4) 582.
31. Собенина Л.Н., Михалева А.И., Деменев А.П. и др., *Тез. XX всеросс. конф. по химии и технологии орг. соед. серы*, Казань, 1999, с. 91.
32. Кузьмина Н.Я., Петров М.Л., Петров А.А., *ЖОрХ* **1984** 20 (12) 2511.
33. Дрозд В.Н., Попова О.А., Вязгин А.С. и др., *ЖОрХ* **1983** 19 (4) 847.
34. Sobenina L.N., Mikhaleva A.I., Trofimov B.A., *et al.*, *Tetrahedron* **1995** 51 4223.
35. Мурзина Н.М., Деменев А.П., *Тез. молодежной школы по орг. химии*, Екатеринбург, 2000, с. 224.
36. Мурзина Н.М., Влияние внутримолекулярной и бифуркационной водородной связи на спектры и строение 2-циановинилпирролов в растворе, *Дисс. канд. хим. наук*, Иркутск: ИрИХ СО РАН, 2001.
37. Трофимов Б.А., Собенина Л.Н., Михалева А.И. и др., *ХГС* **1992** (7) 998.

38. Trofimov B.A., *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. (Proc. of XVI Int. Symp. on Org. Chem. of Sulfur, Merseburg, Germany)* **1994** 95 (1–4) 159.
39. Trofimov B.A., Sobenina L.N., Mikhaleva A.I., *Abstr. 207th ACS National Meeting, San Diego (USA), 1994*, p. N89.
40. Собенина Л.Н., Михалева А.И., Сергеева М.П. и др., *ХГС* **1996** (7) 919.
41. Собенина Л.Н., Михалева А.И., Трофимов Б.А., *ХГС* **1995** (3) 418.
42. Sobenina L.N., Mikhaleva A.I., Toryashinova D.S.-D., *et al.*, *Sulfur Lett.* **1997** 20 (5) 205.
43. Sobenina L.N., Mikhaleva A.I., Toryashinova D.S.-D., *et al.*, *Sulfur Lett.* **1996** 20 (1) 9.
44. Собенина Л.Н., Михалева А.И., Петрова О.В. и др., *Тез. междунар. конф. по орг. химии памяти И. Постовского*, Екатеринбург, 1998, с. 134.
45. Sobenina L.N., Mikhaleva A.I., Demenev A.P., *et al.*, *Abstr. 17th Int. Congr. Heterocycl. Chem.*, Vienna (Austria), 1999, p. PO-111.
46. Собенина Л.Н., Михалева А.И., Петрова О.В. и др., *ЖОрХ* **1999** 35 (9) 1241.
47. Sobenina L.N., Demenev A.P., Mikhaleva A.I., *et al.*, *Sulfur Lett.* **2000** 24 (1) 1.
48. Байкалова Л.В., Собенина Л.Н., Михалева А.И. и др., *ЖОрХ* **2001** 37 (9) 1817.
49. Lauria A., Diana P., Barraja P., *et al.*, *Tetrahedron* **2002** 58 9723.

## Novel oxazoline-mediated syntheses of heterocycles

Florio S., Capriati V., Degennaro L., Luisi R., Perna F.

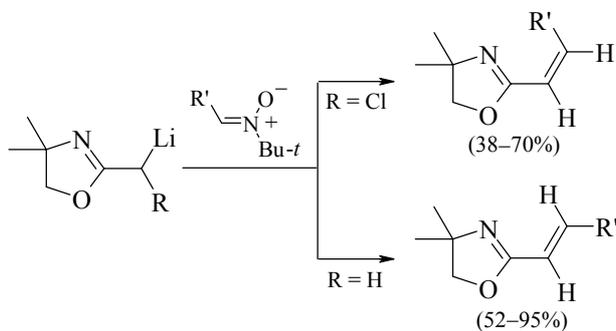
*Dipartimento Farmaco-Chimico, Università di Bari,  
Via E. Orabona 4, Bari, I-70125 Italy  
tel.: +39 (080) 544-2749, fax: +39 (080) 544-2231, e-mail: florio@farmchim.uniba.it*

### Introduction

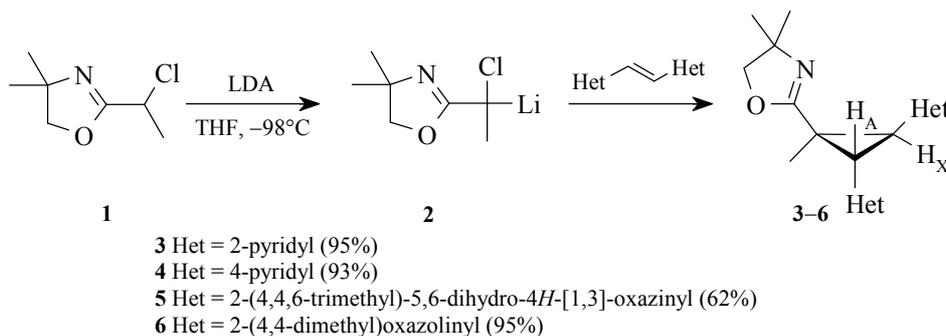
Our current interest in metalated oxazolines [1–2] and their applications in synthetic organic chemistry has recently led us to prove that certain lithiated  $\alpha$ -haloalkyl-2-oxazolines [3] and oxazolinyloxiranes [4–5] are quite stable, at least at low temperature, and can be trapped with a variety of electrophiles furnishing more functionalized oxazolines and epoxides. In this paper, we will report on the lithiation of alkyl and  $\alpha$ -chloroalkyl-2-oxazolines and reaction with nitrones to produce stereoselectively novel alkenyl oxazolines, [1,2]-oxazetidines, and isoxazolidin-5-ones. The oxiranyl anion-based methodology [6], combined with the chemistry of the oxazoline system as a route to biologically active molecular targets will also be described. The synthesis of oxazolinyll allylic alcohols, useful masked Baylis–Hillman adducts, and of oxazolinyllaryl alkanones will be highlighted as well.

### 1. Stereoselective synthesis of $\alpha,\beta$ -unsaturated oxazolines

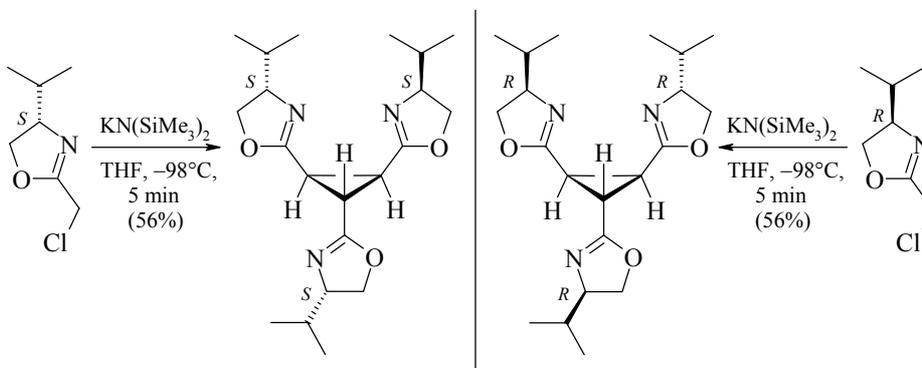
$\alpha,\beta$ -Unsaturated oxazolines are quite interesting compounds either as such or as useful intermediates for preparation of other substances by the elaboration of both the heterocyclic moiety and the C–C double bond functionality [7]. Usually synthesized as *E* isomers by an aldol-type condensation reaction of lithiated 2-alkyl-2-oxazolines [8], via a Horner–Wadsworth–Emmons reaction from 2-alkyl-2-oxazolines and diethylchlorophosphate [9], or by other methodologies [10–11], a useful and convenient stereoselective synthesis of *cis*- and *trans*- $\alpha,\beta$ -unsaturated oxazolines based on the addition of lithiated 2-methyl- and 2-chloromethyl-2-oxazolines to a number of nitrones, respectively, has been recently developed by our research group [12–13].



A mechanistic explanation for the observed *cis* and *trans* stereoselectivity is also proposed and discussed. These compounds appear to be potentially useful as Michael acceptors and activated dienophiles. In fact, lithiated 2-(1-chloroethyl)-4,4-dimethyl-2-oxazoline **2**, readily available from **1**, adds to symmetric electron-deficient alkenyl heterocycles to afford substituted cyclopropanes **3–6** in very good yields [14].

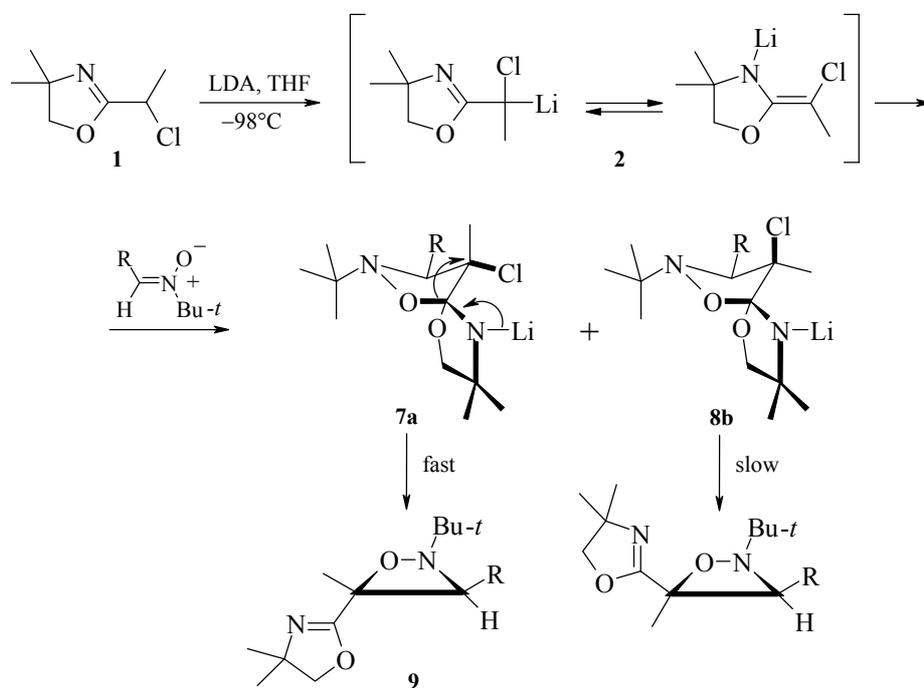


The addition proceeds stereospecifically: only the stereoisomer setting the two heteroaryl rings *trans* on the cyclopropane ring forms. The addition reaction of **2** to asymmetric electron-lean alkenes is instead stereospecific with reference to the geometry of the starting alkene but there is no stereoselection as far as the newly created stereogenic center. A route to chiral non-racemic heterosubstituted cyclopropanes, starting from optically active 2-chloromethyl-2-oxazolines, has also been studied [14].

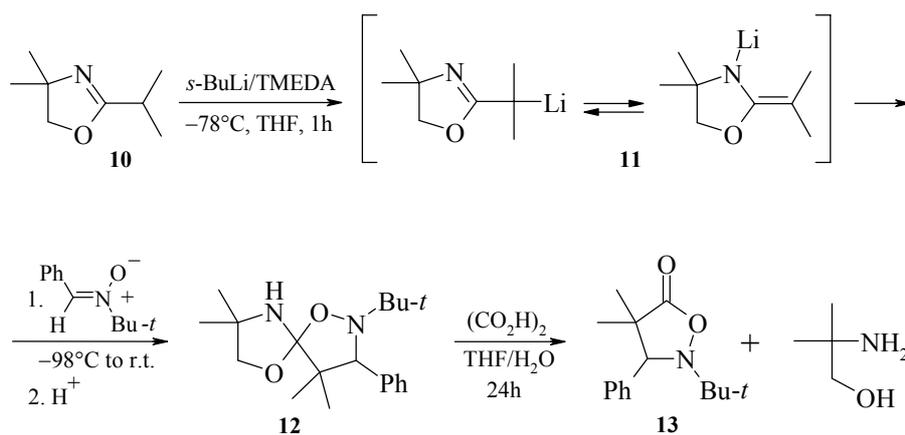


## 2. Stereoselective synthesis of [1,2]-oxazetidines and isoxazolidin-5-ones

A promising synthesis of [1,2]-oxazetidines and isoxazolidin-5-ones has been developed [13]. Treatment of the 2-(1-chloro-1-lithioethyl)-4,4-dimethyl-2-oxazoline **2** at low temperature ( $-98^{\circ}\text{C}$ ) with nitrones furnishes diastereomeric spirocyclic compounds **7a**, **7b** in relative amounts that depended on the reaction time. Upon quenching the reaction (warm-up to room temperature), [1,2]-oxazetidines **8** were isolated highly stereoselectively through a stereoelectronically allowed ring-contraction process.

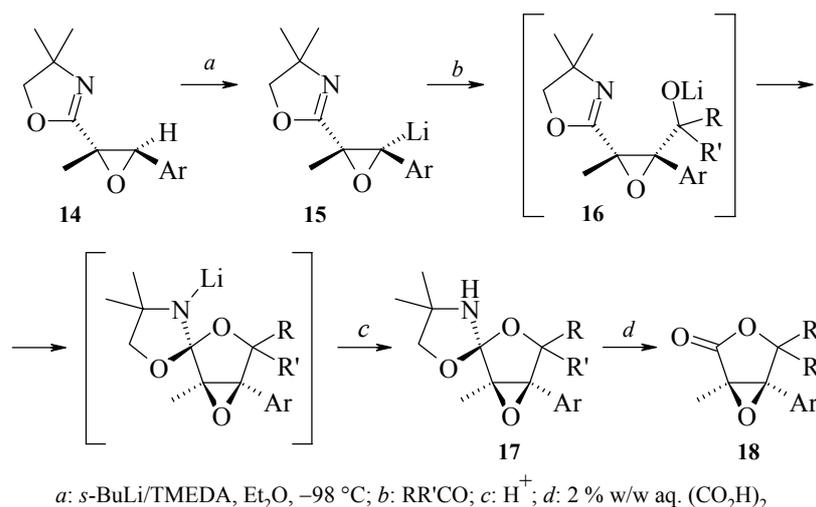


On the other hand, 2-(1-lithioisopropyl)-4,4-dimethyl-2-oxazoline **11** (promptly available from **10**) undergoes addition to nitronium **12** furnishing highly diastereoselectively spiro[4,4]-1,6-dioxa-2,9-diazanonanes **13**. The latter could be also hydrolyzed very easily into corresponding isoxazolidin-5-one **14** with oxalic acid [13]. The work on selection of appropriate experimental conditions for preparation of the above [1,2]-oxazetidines and isoxazolidin-5-ones is underway.

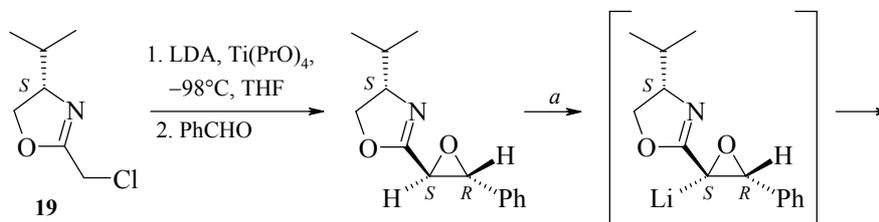


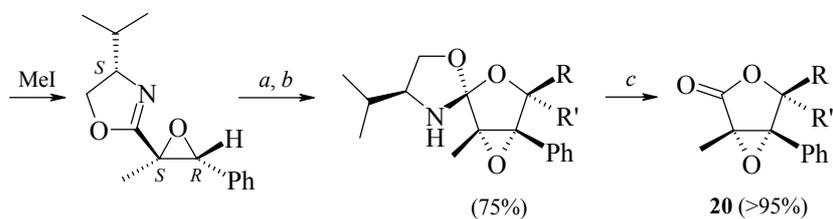
### 3. Stereospecific synthesis of $\alpha,\beta$ -epoxy- $\gamma$ -butyrolactones

Our continuing involvement in the chemistry of heterocyclic systems and as of oxiranyl anions [4, 5] led us to considering the possibility that the chemistry of the oxazoline system combined with the oxiranyl anion-based methodology might be exploited for the preparation of  $\alpha,\beta$ -epoxy- $\gamma$ -butyrolactones which are versatile intermediates in synthetic organic chemistry as they intervene in synthetic routes to precursors of natural products such as epolactaene [15], which has a potent neurite outgrowth activity in a human neuroblastoma cell line SH-SY55, and (+)-cerulenine [16], a potent fungal inactivator of fatty acid synthetase. This kind of compounds could be synthesized via a preliminary stereospecific  $\beta$ -lithiation of  $\beta$ -aryl-substituted oxazolinylloxiranes **14** [17]. The trapping reaction of such reactive intermediates **15**, stable at low temperature for hours, with carbonyl compounds gave highly diastereoselectively the corresponding spirocyclic oxazolidines **17** as a result of a nucleophilic attack of the intermediate alkoxides **16** on the *re* face of the oxazoline moiety; the latter could quantitatively be converted into  $\alpha,\beta$ -epoxy- $\gamma$ -butyrolactones **18** upon treatment with 2% w/w oxalic acid.



The present oxazolinylloxiranyl anion-based methodology to epoxy lactones was also successfully extended to the preparation of optically pure  $\alpha,\beta$ -epoxy- $\gamma$ -butyrolactones **20** starting from the chiral non-racemic 2-chloromethyl-2-oxazoline **19**.

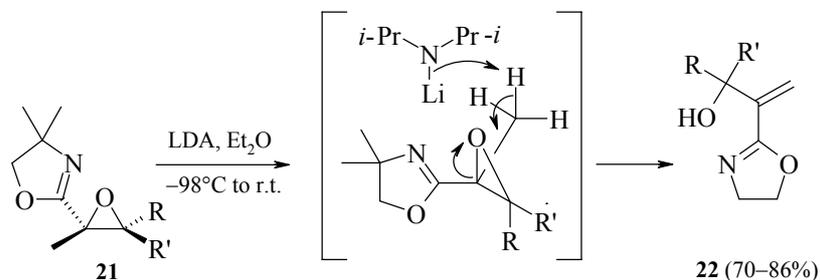




*a*: *s*-BuLi/TMEDA, THF,  $-98\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; *b*:  $\text{RR}'\text{CO}$ ; *c*: 2 % w/w aq.  $(\text{CO}_2\text{H})_2$

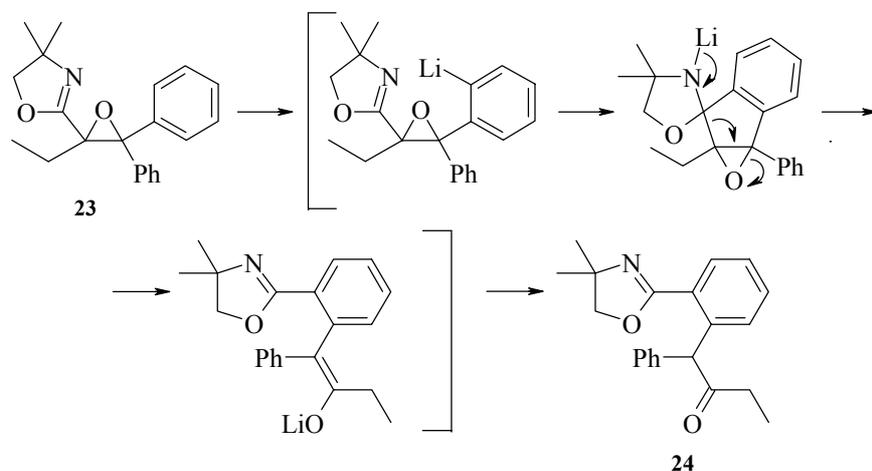
#### 4. Synthesis of allylic alcohols from oxazolinyl oxiranes

Base-promoted rearrangement of oxiranes often provides a convenient method for preparation of allylic alcohols [17–18] which are useful intermediates in synthetic organic chemistry. A quite simple route to functionalized oxazolinyl allylic alcohols **22** (which can be considered masked Baylis-Hillman adducts) based on the base-promoted [(LDA) or *s*-BuLi/TMEDA in  $\text{Et}_2\text{O}$  at  $-98\text{ }^{\circ}\text{C}$ ] isomerization reaction of tri- and tetrasubstituted oxazolinyl alkyloxiranes **21** has been recently studied [19]. An  $\text{E}_2\text{-E}_1\text{cb}$ -like *syn*  $\beta$ -elimination involving the  $\beta$ -methyl group and the oxygen of the oxirane ring has been proposed to explain the above mentioned isomerization. The coordinative assistance of the nitrogen of the oxazolinyl ring is also expected to facilitate the  $\beta$ -elimination process.



#### 4. Synthesis of oxazolinylaryl alkanones

Aryl-substituted oxazolinyl oxiranes **23** have been found to undergo, in very good yields (85–95%), smooth isomerization into oxazolinyl-substituted aryl alkanones **24** upon treatment with LDA in  $\text{Et}_2\text{O}$  at  $-98\text{ }^{\circ}\text{C}$ , warming to room temperature and quenching with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  [20]. A concerted, synchronous mechanism involving an oxazoline-assisted *o*-lithiation of the aryl group (*cis* to the oxazoline system) of oxiranes **23** might be taking place.



A substituent effect was observed: the oxiranes bearing electron-withdrawing groups in the aryl group isomerized faster than those with electron-donating groups.

## References

1. Crandall J.K., Apparau M., *Org. React.* **1983** 29 345.
2. Smith J.G., *Synthesis* **1984** 624.
3. Capriati V., Degennaro L., Florio S., Luisi R., Tralli C., Troisi L., *Synthesis* **2001** 15 2299.
4. Florio S., Capriati V., Di Martino S., Abbotto A., *Eur. J. Org. Chem.* **1999** 409.
5. Abbotto A., Capriati V., Degennaro L., Florio S., Luisi R., Pierrot M., Salomone A., *J. Org. Chem.* **2001** 66 3049.
6. Hodgson D.M., Gras E., *Synthesis* **2002** 12 1625 and refs. therein.
7. James B., Meyers A.I., *Tetrahedron Lett.* **1987** 28 6183.
8. Meyers A.I., *Acc. Chem. Res.* **1978** 11 375.
9. Meyers A.I., Shipman M., *J. Org. Chem.* **1991** 56 7098.
10. Meyers A.I., Novachek K.A., *Tetrahedron Lett.* **1996** 37 1747.
11. Clinet J.C., Balavoine G., *Tetrahedron Lett.* **1987** 28 5509.
12. Capriati V., Degennaro L., Florio S., Luisi R., *Tetrahedron Lett.* **2001** 42 9183.
13. Capriati V., Degennaro L., Florio S., Luisi R., *Eur. J. Org. Chem.* **2002** 2961.
14. Rocchetti M.T., Fino V., Capriati V., Florio S., Luisi R., *J. Org. Chem.* **2002** 0000.
15. Kuramochi K., Itaya H., Nagata S., Takao K., Kobayashi S., *Tetrahedron Lett.* **1999** 40 7367.
16. Mani N.S., Townsend C.A., *J. Org. Chem.* **1997** 62 636.
17. Södergren M.J., Andersson P.G., *J. Am. Chem. Soc.* **1998** 120 10760.
18. Nilsson Lill S.O., Arvidsson P.I., Ahlberg P., *Tetrahedron: Asymmetry* **1999** 10 265.
19. Perna F.M., Capriati V., Florio S., Luisi R., *J. Org. Chem.* **2002** 67 8351.
20. Perna F.M., Capriati V., Florio S., Luisi R., *Tetrahedron Lett.* **2002** 43 7739.

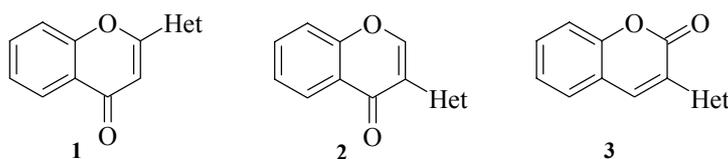
## Функционально-модифицированные флавоноиды, изофлавоноиды, кумарины и гетероциклические системы на их основе

Хиля В.П., Ищенко В.В.

*Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко  
01033, Украина, Киев, ул. Владимирская, 64*

Природные биорегуляторы флавоноидной природы вот уже многие годы привлекают внимание исследователей, поскольку они обладают широким спектром физиологического действия и являются благодатными объектами для химической модификации.

Модифицирование флавоноидов путем замены арильного заместителя в классической структуре флавона или изофлавона на гетероциклический приводит к принципиально новому типу органических соединений: 2-гетарил- **1**, 3-гетарилхромонам **2** и их структурным аналогам – 3-гетарилкумаринам **3**.

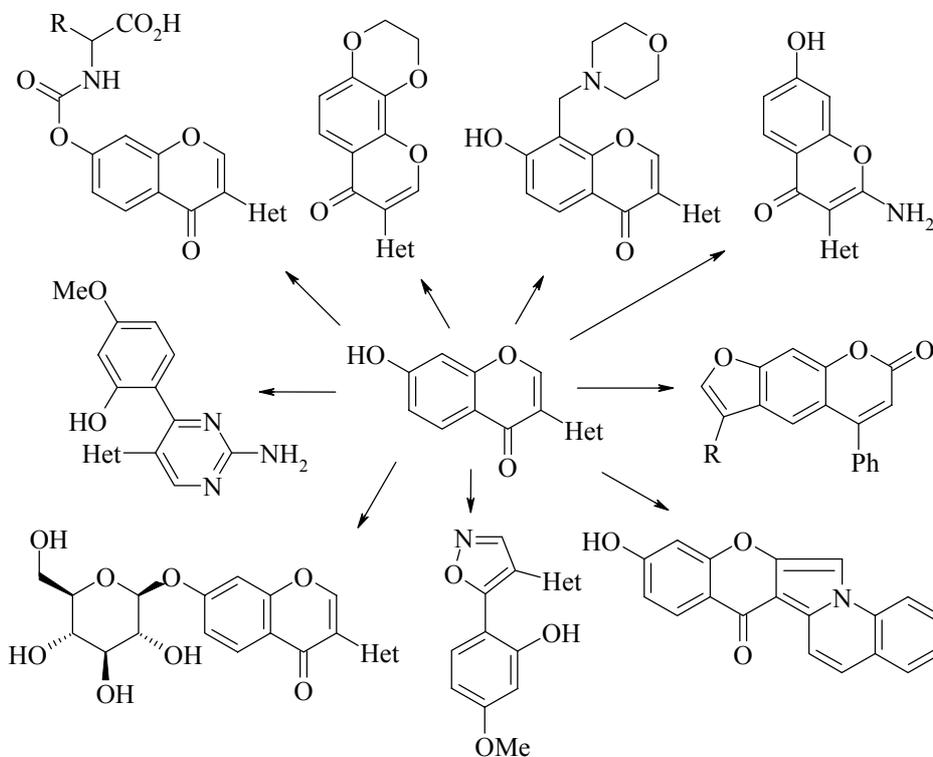


В синтетическом плане модифицированные флавоноиды и изофлавоноиды обладают неисчерпаемыми возможностями. Они могут служить источником новых гетероциклических систем – многочисленных и своеобразных по структуре гетероаналогов флавоноидов с различной степенью окисления, а также являются удобными промежуточными соединениями для направленного синтеза моноциклических, бициклических и конденсированных гетероциклических систем, синтез которых другим путем затруднен или вовсе невозможен.

В настоящее время известны фурановые, бензофурановые, бензодиоксоловые, бензодиоксановые, бензодиоксепановые, тиофеновые, селенофеновые, пиррольные, индольные, имидазольные, бензимидазольные, пиразольные, изоксазольные, тиadiaзольные, триазольные, тетразольные, тиазольные, бензтиазольные, пиридиновые, хинолиновые, аналоги флавонов, изофлавонов и некоторых 3-гетарилкумаринов.

С целью обобщения результатов исследования в области синтеза и изучения свойств флавоноидов, изофлавоноидов и их гетероциклических аналогов приведены сведения об оптимизации методов получения 3-гетарилхромонов и некоторых гетероциклических аналогов и производных флавона и кумарина; о влиянии природы гетероцикла на легкость образования и свойства хромонового цикла; о методах синтеза гликозидов в ряду гетероциклических аналогов изофлавонов; о стереохимических особенностях модифицированных флавоноидов и изофлаво-

ноидов; о синтезе конденсированных азотсодержащих гетероциклических систем на основе 3-гетарилхромонов путем аннелирования гетероциклического фрагмента по связи C(2)-C(3) пиранового и по связям C(5)-C(6), C(6)-C(7), C(7)-C(8) хромонового циклов; о реакциях рециклизации модифицированных флавоноидов и о способах распознавания строения продуктов, образующихся в их результате; о систематическом исследовании химических и биологических свойств модифицированных флавоноидов и выявлении среди них новых высокоэффективных лекарственных препаратов широкого спектра биологического действия. А также рассмотрены аспекты функционализации флавоноидов такими фармакоформными группами, как аминокислоты, олигопептиды, карбоновые кислоты, амины, углеводы, ядра пяти- и шестичленных гетероциклов и аренов.



Доклад сделан по материалам обзоров: "Синтез флавонов и 2-гетарилхромонов", "Синтез 3-арил- и 3-гетарилхромонов" и "Гетарилкумарины: методы синтеза", полные тексты которых опубликованы в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 193, с. 503, с. 518.

## Синтез и трансформации фторсодержащих хромонов

Чухахин О.Н., Салоутин В.И., Бургарт Я.В.

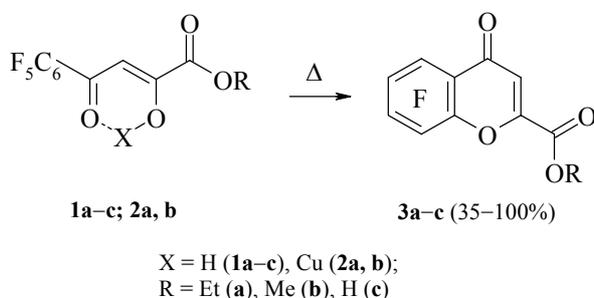
Институт органического синтеза УрО РАН  
620219, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 20

Хромоны занимают достойное место в химии гетероциклических соединений. Среди производных хромонов найдены вещества, обладающие биологической активностью и успешно применяемые в медицинской практике. Однако фторсодержащие представители соединений этого класса практически не изучены. В то же время известно, что введение атома фтора в молекулу кардинально изменяет свойства соединений.

Нами разработаны способы получения 2-алкоксикарбонил(карбоксы)-5,6,7,8-тетрафторхромонов и изучены пути их трансформаций.

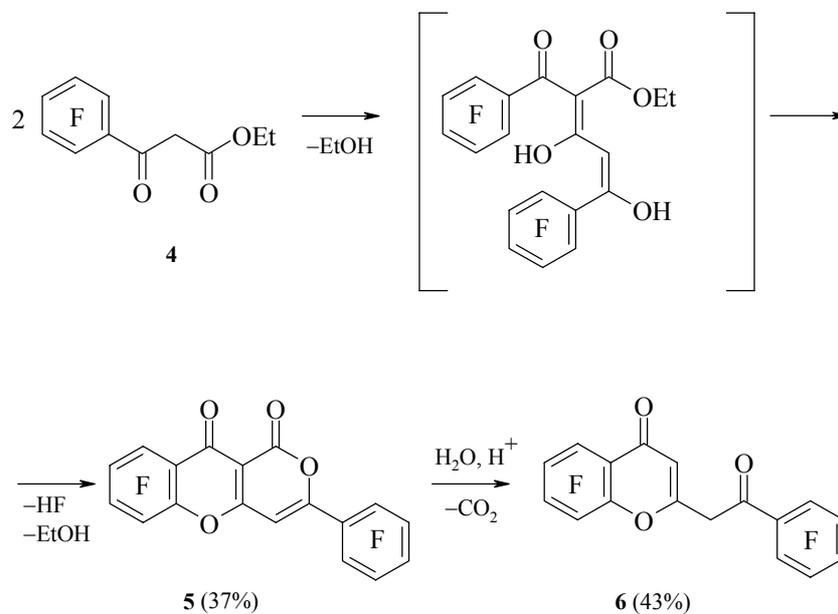
2-Алкоксикарбонил-5,6,7,8-тетрафторхромоны **3a, b** образуются в результате циклизации пентафторбензоилпируватов **1a, b** при нагревании свыше 25°C или их медных хелатов при нагревании в ДМСО и ДМФА [1–3] (схема 1). Циклизация происходит за счет внутримолекулярного замещения *орто*-атома фтора пентафторфенильного заместителя. 5,6,7,8-Тetraфторхромон-2-карбоновую кислоту **3c** получают обработкой пентафторбензоилпирувиноградной кислоты **1c** безводным аммиаком в диоксане [4, 5].

Схема 1



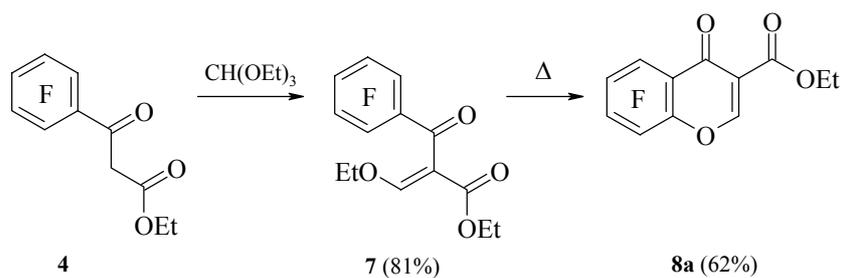
Образование хромон-2-карбоновой кислоты **3c** и ее эфиров **3a, b** из пентафторбензоилпируватов является особенностью этих соединений и обусловлено их способностью к внутримолекулярной циклизации с образованием шестичленного цикла [1, 2]. Тогда как пентафторбензоилуксусный эфир **4** в аналогичных условиях претерпевает автоконденсацию, сопровождающуюся конденсацией Дикмана и внутримолекулярной циклизацией промежуточного продукта, что приводит к 1-оксо-3-пентафторфенил-1*H*-пирано[4,3-*b*]6,7,8,9-тетрафторхромону **5** [6] (схема 2). Кислотным гидролизом соединения **5** получен 2-пентафторбензоилметил-5,6,7,8-тетрафторхромон **6**.

Схема 2

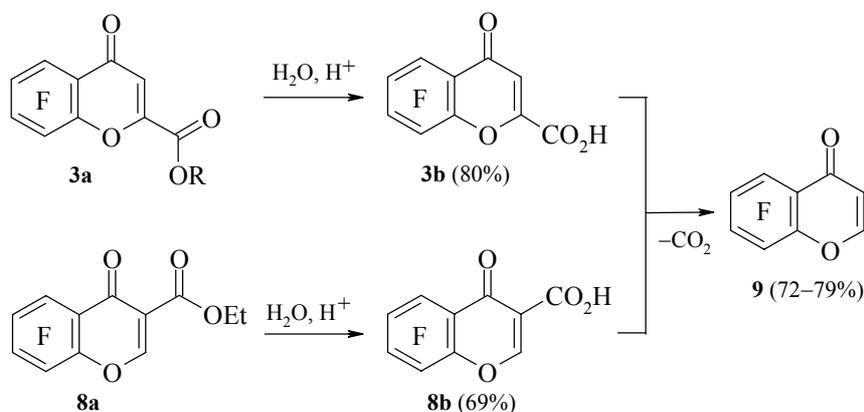


Следует добавить, что этиловый эфир 2-этоксиметиленпентафторбензоилуксусной кислоты **7** аналогично эфиру **1a** циклизуется в 5,6,7,8-тетрафтор-3-этоксикарбонилхромон **8a** [1, 2] (схема 3).

Схема 3

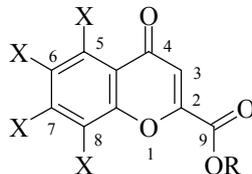


Хромоны **3a** и **8a** легко гидролизуются до соответствующих кислот **3c** и **8b** (схема 4). Последние при нагревании декарбоксилируются с образованием 5,6,7,8-тетрафторхромона **9** [1, 2].



Для обсуждения реакционной способности фторхромонов в работе [7] выполнен квантово-химический расчет зарядов и индексов Фукуи по программе MNDO-90 [8] в приближении AM-1 [9] для 2-метоксикарбонилтетрафторхромона **3b**, 2-карбокситетрафторхромона **3c** и его аниона, а также для их нефторированных аналогов (таблица 1).

**Таблица 1.** Величины зарядов и индексы Фукуи на электрофильных центрах замещенных хромонов



R	X	Заряды (Индексы Фукуи)						
		C(2)	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	C(9)
Me	F	+0.0564 (0.197)	+0.3041 (0.186)	+0.1618 (0.312)	+0.0060 $1.58 \cdot 10^{-3}$	+0.1015 (0.365)	+0.0429 (0.207)	+0.3454 (0.0406)
H	F	+0.0543 (0.224)	+0.3033 (0.192)	+0.1620 (0.300)	+0.0072 $2.6 \cdot 10^{-4}$	+0.1019 (0.333)	+0.0440 (0.197)	+0.3531 (0.0521)
—*	F	+0.0754 (0.0246)	+0.3184 (0.0676)	+0.1539 (0.338)	+0.0306 (0.0165)	+0.0748 (0.564)	+0.0297 (0.370)	+0.3916 —
Me	H	+0.0567 (0.476)	+0.3039 (0.237)	-0.0451 (0.124)	-0.1630 (0.0065)	-0.0748 (0.0959)	-0.1536 (0.0743)	+0.3439 (0.153)
H	H	+0.0547 (0.480)	+0.3036 (0.226)	-0.0449 (0.114)	-0.1622 $7.1 \cdot 10^{-3}$	-0.0742 (0.0837)	-0.1531 (0.0672)	+0.351 (0.171)
—*	H	+0.0836 (0.0567)	+0.3162 (0.153)	-0.0553 (0.333)	-0.1973 (0.0154)	-0.0977 (0.542)	-0.1669 (0.285)	+0.3861 —

\*отрицательный заряд

Расчетные данные позволяют проследить следующие закономерности: введение атомов фтора в ароматическое кольцо хромона фактически не влияет на распределение зарядов в пириновом цикле; максимальный положительный заряд локализован на атоме углерода C(9); следующий по величине заряд расположен на атоме C(4) пиринового цикла; максимальный положительный заряд во фторароматическом цикле локализован на атоме C(5) [7]. В пириновом цикле эфира и кислоты максимальное значение индекса Фукуи для НСМО имеет центр C(2), а следующее в порядке убывания значение – на центре C(4). В анионе напротив, максимальное значение на центре C(4). Во фторароматическом кольце максимальное значение индекса Фукуи соответствует центру C(7) эфира и кислоты, а далее в порядке убывания – C(5) и C(8). В анионе максимальное значение соответствует центру C(7), а затем – C(8) и C(5) [7]. Таким образом, в условиях кинетического контроля реакции хромонов с нуклеофильными реагентами при прочих равных условиях в соответствии с зарядовым контролем должны проходить преимущественно по центру C(9) сложноэфирной, карбоксильной групп и аниона кислоты. В соответствии с орбитальным контролем в эфире и кислоте реакции должны проходить по центру C(2) и затем по C(4) пиринового цикла эфира и кислоты, а в анионе – по C(4).

Орбитально-контролируемое нуклеофильное замещение атома фтора должно преимущественно проходить по центру C(7) и далее в порядке убывания – по C(5).

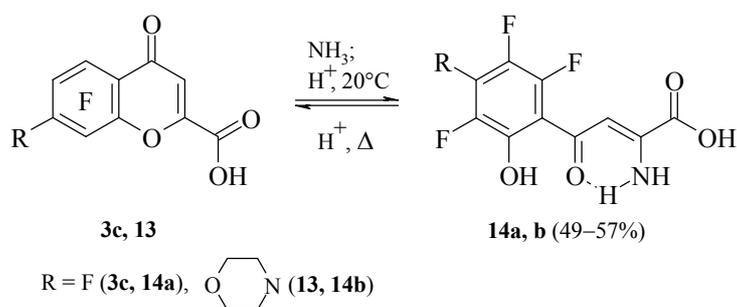
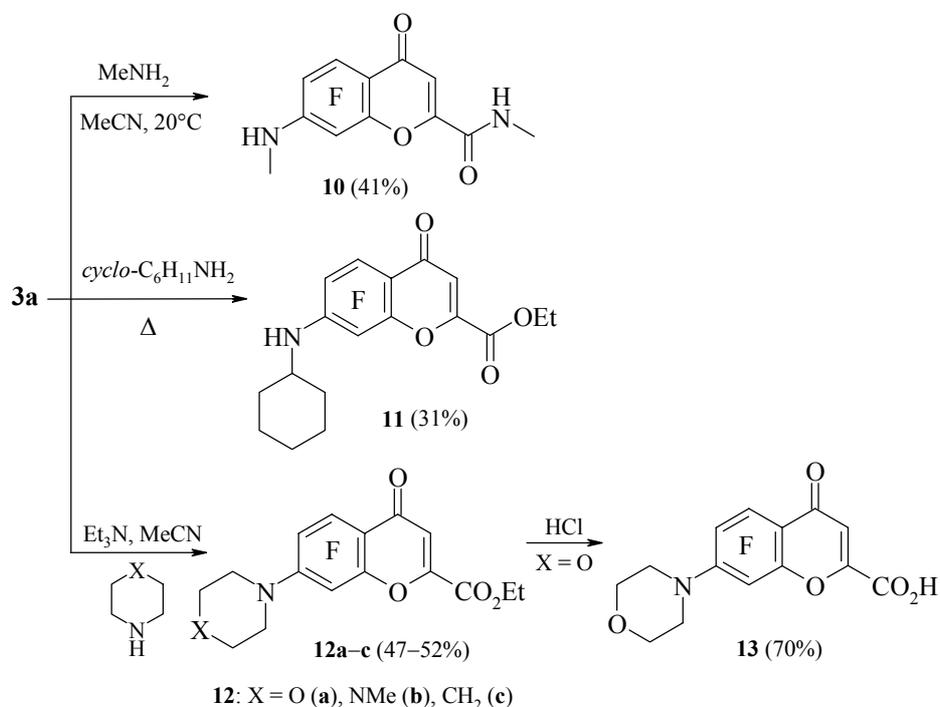
Хромон-2-карбоновая кислота **3c** и ее эфир **3a** обладают различной реакционной способностью по отношению к аммиаку и первичным аминам [10].

Так, 2-этоксикарбонилхромон **3a** не удастся вовлечь в реакцию с аммиаком и анилином, а с метиламином он реагирует по сложноэфирной группе и атому C(7) фторированного кольца (схема 5), давая N-метиламид-7-метиламино-5,6,8-трифторхромон-2-карбоновой кислоты **10** [10], что не типично для известных нефторированных хромоновых структур, претерпевающих в этих условиях расщепление гетерокольца вследствие присоединения нуклеофила по атому C(2) [11]. Под действием циклогексиламина в хроме **3a** происходит только замещение атома фтора при C(7) с образованием 7-циклогексиламино-5,6,8-трифтор-2-этоксикарбонилхромона **11** [7]. Следует отметить, что замещение при атоме углерода C(7) происходит в соответствии с орбитальным контролем реакции, а образование метиламида по центру C(9) в соответствии с зарядовым контролем.

Взаимодействие хромона **3a** с вторичными аминами (морфолином, N-метилпиперазином, пиперидином) происходит аналогично, не затрагивая гетероцикл (что характерно для реакций нефторированных хромонов с вторичными аминами), и приводит к образованию соответствующих 7-R-5,6,8-трифтор-2-этоксикарбонилхромонов **12a–c**. Хромон **12a** при кипячении с HCl дает 7-морфолино-5,6,8-трифторхромон-2-карбоновую кислоту **13** [10].

Таким образом, взаимодействие 2-этоксикарбонилхромона **3a** с первичными и вторичными аминами является орбитально-контролируемым и приводит к продуктам замещения по центру C(7).

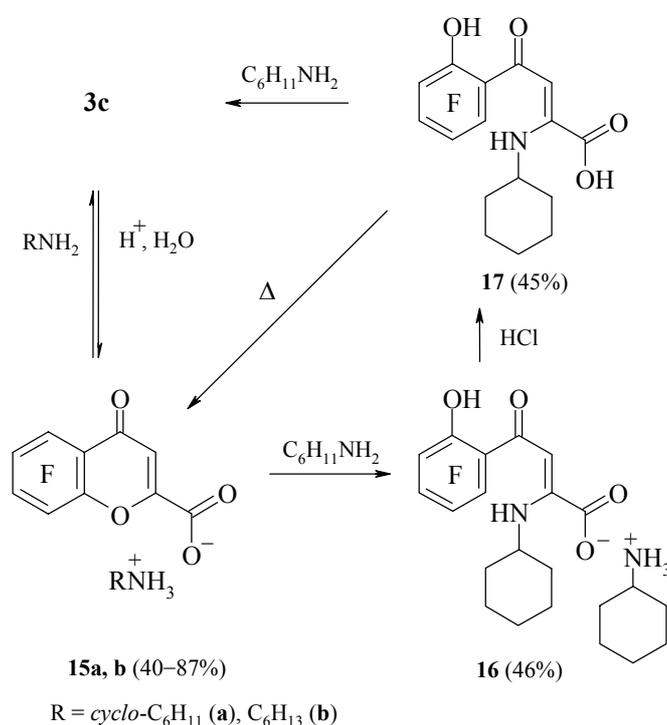
В противоположность 2-этоксикарбонилхрому **3a** при реакции 2-карбоксихромонов **3c**, **13** с аммиаком легко происходит расщепление, в 2-амино-3-(2-гидрокси-4-R-3,5,6-трифторбензоил)акриловые кислоты **14a, b**, способные к рециклизации в исходные соединения **3c**, **13** при кипячении в кислой среде [10] (схема 6).



В отличие от 2-этоксикарбонилхромона **3a** взаимодействие хромон-2-карбоновой кислоты **3c** с первичными аминами определяется как природой амина, так и условиями проведения реакции [7]. Так, хромон **3c** при кипячении в диоксане с эквимолярным количеством амина (циклогексиламина, гексиламина) дает 5,6,7,8-тетрафтор-2-хромонкарбоксилат циклогексиламмония (гексиламмония) **15a, b** (схема 7). Соли **15a, b** устойчивы при длительном кипячении в толуоле, а с избыт-

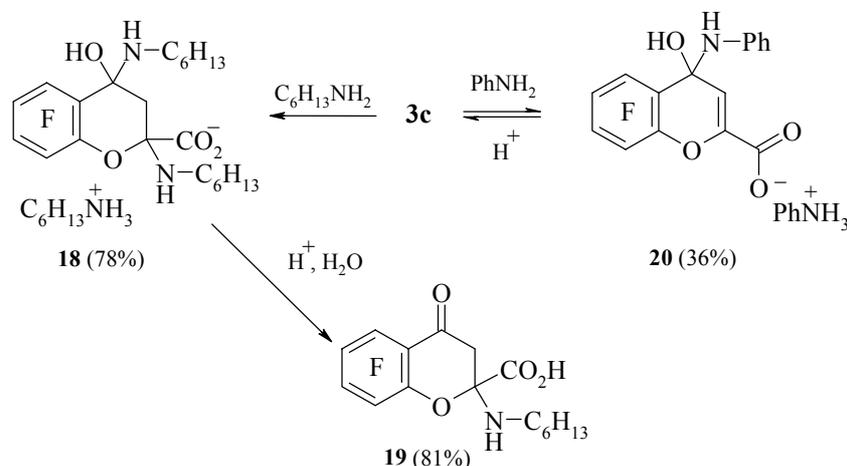
ком реагирующего амина ведут себя неоднозначно. Так, соединение **15a** претерпевает раскрытие гетерокольца хромона с образованием 2-циклогексиламино-3-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоил) акрилата циклогексиламмония **16**. При подкислении этой соли выделена 2-циклогексиламино-3-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоил)акриловая кислота **17**. Гексиламмонийная соль **15b** после обработки соляной кислотой дает исходный хромон **3c** [7].

Схема 7



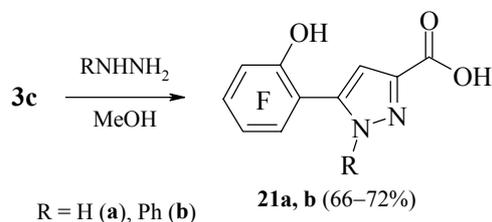
При взаимодействии хромона **3c** в смеси хлороформа с водой при 30–35°C с гексиламином и анилином может проходить нуклеофильное присоединение амина по активированной связи C=C и реакция по карбонильной группе (атом C(4)) хромона, в связи с чем 2-карбоксихромон **3c** можно охарактеризовать как типичный карбонильный винилонг [10]. Так, хромон **3c** реагирует с гексиламином, давая 2,4-бис(гексиламино)-4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафтор-2-хроманилкарбоксилат гексиламмония **18** (схема 8). Последний при подкислении превращается в 2-гексиламино-2-карбокси-5,6,7,8-тетрафторхроман-4-он **19**. С анилином хромон **3c** образует 4-анилино-4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафтор-2-хроманилкарбоксилат анилина **20** [10].

Схема 8

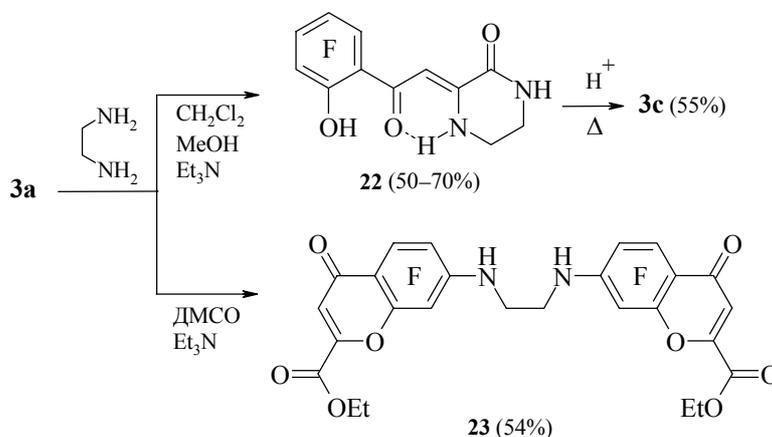


2-Этоксикарбонилхромон **3a** в реакции с гидразином дает трудно идентифицируемую смесь продуктов. 2-Карбоксихромон **3c** более селективно реагирует с гидразином и фенилгидразином, образуя соответствующие 1-R-5-(2-гидрокси-тетрафторфенил)-3-пиразолкарбоновые кислоты **21a, b** подобно нефторированным аналогам [7] (схема 9).

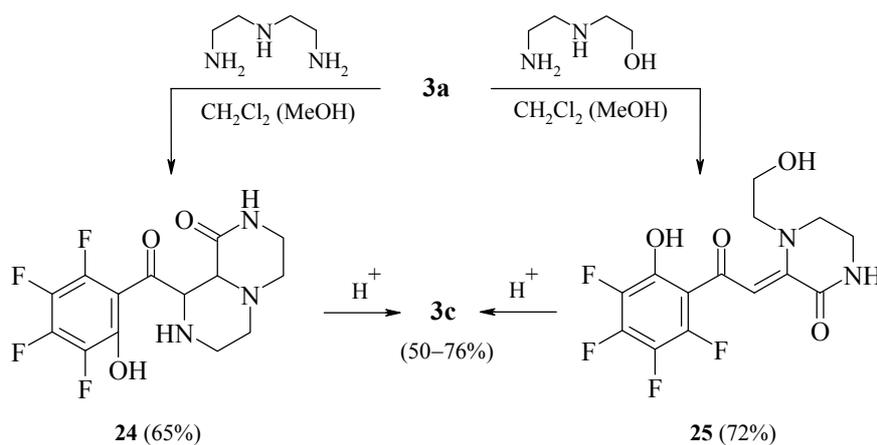
Схема 9



В зависимости от растворителя из 2-этоксикарбонилхромона **3a** и этилендиамина получают либо пиперазин-2-он **22** как результат реакции по центру C(2) и сложноэфирной группе, либо продукт нуклеофильного ароматического замещения атома фтора в положение 7 – N,N'-этилен-бис(7-амино-5,6,8-трифторфенил-2-этоксикарбонилхромон) **23** [10] (схема 10). Объяснить образование этих соединений можно, исходя из того, что электроноакцепторный характер полифторарильного кольца (следовательно, способность к нуклеофильному замещению фтора) существенно увеличивается при переходе от протонных растворителей (спиртов) к биполярным апротонным (ДМСО) [12]. Однако пиперазин-2-он **22** является продуктом реакции хромона **3a** с этилендиамином и в ацетонитриле [10]. По-видимому, ацетонитрил, в отличие от ДМСО, не препятствует образованию ионной пары этилендиамина и хромона по электрофильному атому углерода сложноэфирной группы или атому C(2).

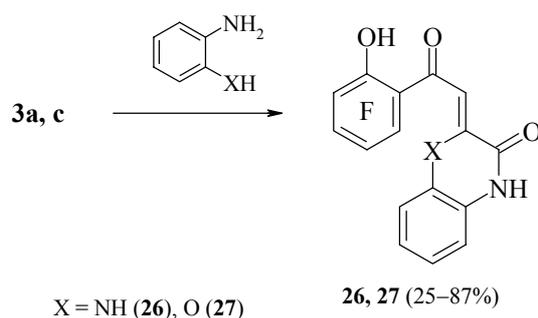


С диэтилентриамином 2-этоксикарбонилхромон **3a** взаимодействует с участием всех трех нуклеофильных центров с образованием производного биядерного триагетероцикла 9-гидрокси-1-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил-гидроксиметил)-1,3,4,6,7-пентагидро-2*H*,8*H*-пиразино[1,2-*a*]пиразина **24** [13] (схема 11). В отличие от этого, реакция хромона **3a** с *N*-(2-гидроксиэтил)этилен диамином в аналогичных условиях завершается на стадии образования мооядерного гетероциклического соединения – 3-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафтор бензоил-метил)-4-(гидроксиэтил)пиперазин-2-она **25** [13]. Попытки подвергнуть продукт **24** дальнейшей циклизации были безуспешными. Кислотный катализ этой реакции приводит к гидролизу соединения **24** в хромон **3c**.



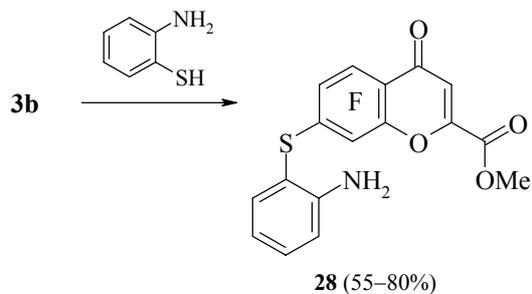
2-Этоксикарбонилхромон **3a** реагирует с *o*-фенилендиамином с образованием производного хиноксалина **26** с выходом 70% (схема 12). Это же соединение с выходом 30% образуется в реакции 2-карбоксихромона **3c** с *o*-фенилендиамином [7]. Бензоксазинон **27**, включающий гидрокситетрафторфенильный фрагмент, образуется в реакции 2-этоксикарбонил- **3a** и 2-карбоксихромонов **3c** с *o*-аминофенолом [14, 15].

Схема 12



Взаимодействие 2-метоксикарбонилхромона **3b** с *o*-аминотиофенолом приводит только к продукту нуклеофильного замещения атома фтора – 7-(2-аминофенилмеркапто)-5,6,8-трифтор-2-метоксикарбонилхромону **28** [16] (схема 13).

Схема 13



Обобщая данные по взаимодействию 2-алкоксикарбонил- **3a** и 2-карбоксихромонов **3c** с бинуклеофилами, можно предположить, что механизм реакции различен на первом этапе процесса, хотя в результате могут быть получены тождественные продукты (например, с *o*-фенилендиамином и *o*-аминофенолом).

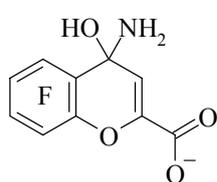
Первоначальной стадией реакции эфира **3a** с N-динуклеофилами является, по-видимому, атака одной из аминогрупп реагента по электрофильному центру C(9)

в соответствии с зарядовым контролем. В пользу этого предположения говорит образование N-метиламида **10** при взаимодействии эфира **3a** с метиламином. Однако в избытке метиламина реализуется также атака нуклеофила по центру C(7) в соответствии с орбитальным контролем. В этой связи следует отметить, что орбитальный контроль реакции может стать доминирующим, как, например, при взаимодействии хромона **3a** с первичными и вторичными аминами в диоксане, в результате которого образуется 7-замещенные продукты **11**, **12**, или реакция хромона с этилендиамином в ДМСО, приводящая к продукту **23**. Такая регионаправленность обусловлена, вероятно, влиянием специфической сольватации растворителем исходных реагентов подобно тому, как это происходит в реакции 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-диононов с ароматическими аминами в диоксане [17].

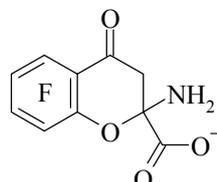
Вторая аминогруппа N-динуклеофила (этилендиамина, *o*-фенилендиамина, *o*-аминофенола) атакует ближайший атом C(2) хромона **3a**. При этом происходит расщепление пиранового цикла и образование новых гетероциклов – пиперазинонов **22**, хиноксалонов **26**, бензоксазинов **27**. Очевидно, это обусловлено термодинамическими факторами.

В отличие от 2-алкоксикарбонилхромона **3a** хромон-2-карбоновая кислота **3c** реагирует с эквимольным количеством первичных аминов с образованием устойчивых солей **15**. Эти соли ведут себя неоднозначно с избытком реагирующего амина: нагревание в диоксане приводит к смолообразованию реакционной массы, а в водной среде происходит обратимое взаимодействие аминогруппы первичного амина с электрофильными центрами C(4) и C(2). В последнем случае (реакция по атому C(2)) возможно либо получение продуктов присоединения по C(2)-C(3) двойной связи (продукты **18**, **19**), либо образование производных аминокриловой кислоты из-за раскрытия гетерокольца хромона, как это происходит в реакции с аммиаком и циклогексиламином – соединения **14**, **16**. Однако при нагревании в диоксане продукты присоединения циклогексиламина претерпевают одинаковые превращения с образованием, очевидно, более устойчивых исходных солей.

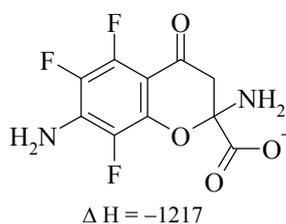
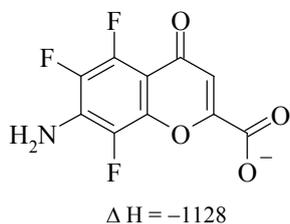
Примечательно, что в условиях кинетически контролируемого процесса взаимодействие по центру C(4) возможно в соответствии с зарядовым контролем, так как после C(9) заряд на этом атоме наибольший. Однако воздействие амина по атому C(2) карбоксилат-аниона, как и 2-этоксикарбонилхромона, не является, очевидно, кинетически контролируемым. Действительно, расчеты модельных соединений показали, что атака нуклеофила по атому C(2) фторированного карбоксилат-аниона приводит к термодинамически более стабильному продукту реакции, чем воздействие на нуклеофильные центры C(4) и C(7). Это следует из сравнения величин энтальпии образования соединений ( $\Delta H = \text{кДж}\cdot\text{Моль}^{-1}$ ) [7].



$$\Delta H = -1313.94$$



$$\Delta H = -1388.47$$



Для взаимодействия 2-карбоксихромона **3c** с гидразинами, *o*-фенилендиамином и *o*-аминофенолом на наш взгляд, также характерно образование соответствующего карбоксилат-аниона и последующая атака нуклеофила (избыток амина в случае гидразинов и вторая аминогруппа в случае *o*-фенилендиамина, *o*-аминофенола) по атому С(2). Дальнейший ход реакции определяется термодинамической устойчивостью конечных продуктов, как это происходит в ряду нефторированных ароилпировиноградных кислот.

### Литература

1. Салоутин В.И., Скрыбина З.Э., Базыль И.Т., Чупахин О.Н., *Изв. АН, Сер. хим.* **1993** 362.
2. Saloutin V.I., Skryabina Z.E., Bazyl' I.T., Chupakhin O.N., *J. Fluorine Chem.* **1993** 65 37.
3. Салоутин В.И., Скрыбина З.Э., Базыль И.Т. и др., *ЖОрХ* **1994** 30 1225.
4. Салоутин В.И., Базыль И.Т., Скрыбина З.Э. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1994** 299.
5. Saloutin V.I., Skryabina Z.E., Bazyl' I.T., *et al.*, *J. Fluorine Chem.* **1994** 69 126.
6. Салоутин В.И., Базыль И.Т., Скрыбина З.Э. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1992** 2186.
7. Салоутин В.И., Базыль И.Т., Скрыбина З.Э. и др., *ЖОрХ* **1995** 31 718.
8. Близинок А.А., Войтюк А.А., *Журн. структ. хим.* **1986** 27 190.
9. Demar M.J.S., Zoebisch E.G., Healy E.F., Stewart J.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1985** 107 3902.
10. Салоутин В.И., Базыль И.Т., Скрыбина З.Э., Чупахин О.Н., *Изв. АН, Сер. хим.* **1994** 904.
11. Общая органическая химия, под ред. Бартона Д., Оллиса В.Д., М.: Химия, 1984, т. 9, с. 93.
12. Реакционная способность полифторароматических соединений, под ред. Якобсона Г.Г., Новосибирск: Наука, 1983, с. 220.
13. Салоутин В.И., Базыль И.Т., Скрыбина З.Э. и др., *ЖОрХ* **1995** 31 1432.
14. Кондратьев П.Н., Скрыбина З.Э., Салоутин В.И. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1990** 640.
15. Салоутин В.И., Перевалов С.Г., Скрыбина З.Э., *ЖОрХ* **1996** 32 1386.
16. Перевалов С.Г., Салоутин В.И., в сб. *Молодежная научная школа по органической химии*, Екатеринбург: УрО РАН, 1998, с. 20.
17. Козлов А.П., Сычев Д.И., Андрейчиков Ю.С., *ЖОрХ* **1986** 22 1756.

---

---

# УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

---

---



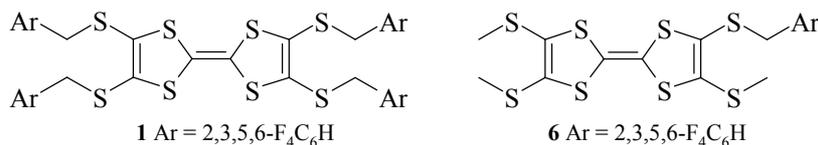
## Новые фторсодержащие и функционально замещенные тетратиафульвалены

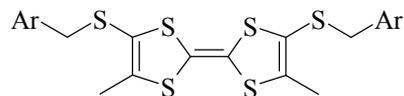
Абашев Г.Г., Шкляева Е.В., Лебедев К.Ю.

*Естественнонаучный институт при Пермском университете  
614990, Пермь, ул. Генкеля, 4*

Со времени открытия тетратиафульваленов (ТТФ) [1] прошло более 30 лет, за этот период опубликовано огромное количество работ, посвященных исследованиям этой молекулы и ее разнообразных производных. Такой интерес к данным соединениям вызван исключительными для органических веществ свойствами, проявляемыми комплексами с переносом заряда (КПЗ) и ион-радикальными солями (ИРС), полученными на основе этих соединений, а именно характером их проводимости, в частности сверхпроводимостью [2]. Строение молекул самих по себе  $\pi$ -доноров этого класса, то есть непосредственно молекул ТТФ, представляет особый интерес для исследований в силу его необычности – способностью образовывать димеры, высоко ориентированные стопки и слои за счет межмолекулярных  $\pi, \pi$ -взаимодействий и невалентных S...S и других взаимодействий. Для изменения характера таких взаимодействий в ядро ТТФ вводят различные функциональные группы, такие как гидроксиметильные, гидроксильные, алкил-, алкокси-, амидные, фосфонатные, галогены и т.д. В последнее время все чаще стали появляться работы, где в систему тетратиафульваленового ядра вводят различные фторсодержащие заместители, такие как полифторированные алкилы (например,  $C_8F_{17}$  [3]),  $-COF$  [4],  $>CF_2$  [5],  $CF_3$  [6],  $C_6F_5$  [7],  $CH(OH)CH_2F$  [8] и т.д. Известно, что F–F-взаимодействия очень слабы, практически ничтожны, и ими можно пренебречь, тогда как взаимодействия F-элемент являются одними из наиболее сильных. Такие взаимодействия могут способствовать стабилизации образования стопок и пластин, кроме того, не следует забывать и о внутримолекулярном перераспределении электронной плотности, возникающем как следствие появления электроотрицательных атомов фтора в молекуле. Безусловно, на характер поведения фторсодержащего ТТФ-донора, на его способность образовывать ион-радикальные соли, на проводимость полученных солей и ее характер так или иначе будет влиять и количество атомов фтора в системе, и их взаимное расположение, и их удаленность от ТТФ-ядра. Введение фторсодержащих фрагментов в молекулу ТТФ может существенно изменить растворимость полученных доноров и его солей и комплексов [3].

Для исследования этих закономерностей нами был синтезирован ряд фторированных доноров **1–6** [9–10], исследована их проводимость и начато изучение их кристаллической структуры.





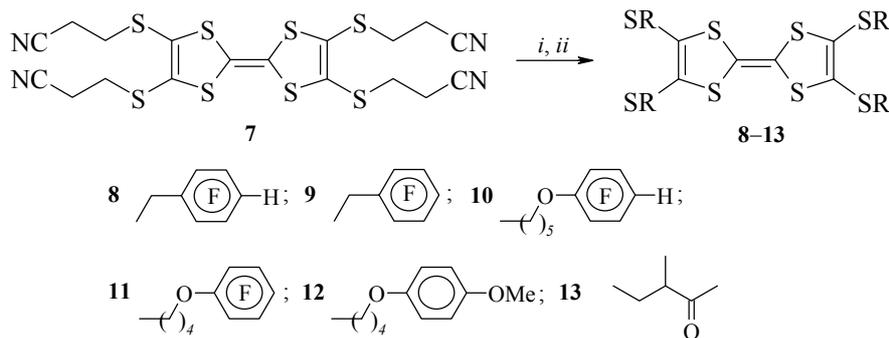
2-5

Ar = C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, 2,3,5,6-F<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H, 3,5-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-F-4-BrC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

Тетратиафульвалены, включающие в свой состав замещенные бензилтио-группы, представляют интерес с точки зрения образования пленок Лэнгмюра–Блоджетт. Найдено, что ЛБ-пленки, полученные на основе таких ТТФ, отличаются высокой стабильностью и обладают хорошей проводимостью, например, [11].

В продолжение развития этой темы нами были синтезированы новые фтор-содержащие тетратиафульвалены, а также исходные для синтеза ТТФ 1,3-дитиол-2-тионы, содержащие одновременно фторированные заместители и заместители другой природы. На схеме 1 показан синтез симметричных тетратиафульваленов, содержащих четыре одинаковых заместителя.

Схема 1



*i* - аргон, ДМФА, 4 экв. CsOH·H<sub>2</sub>O, т.комн., 1 час;  
*ii* - аргон, 4 экв. RX, т.комн., 20–24 часа

Для получения этой группы соединений нами был применен очень удобный и ныне широко применяемый метод, разработанный Бечером и сотрудниками [12], заключающийся в использовании такой S-защитной группы как CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN для введения новых заместителей у атома серы ТТФ-ядра. Этот метод позволил существенно расширить круг тетратиафульваленов, содержащих в одной молекуле как однотипные, так и весьма разные по своей химической природе заместители, например, [13]. В качестве исходного соединения был использован достаточно легко синтезируемый ТТФ 7. Для сравнения донорной способности полученных ТТФ-производных и изучения их кристаллической структуры синтезированы тетратиафульвалены, включающие в свой состав разно удаленные от ТТФ-ядра, но одинаково фторированные фрагменты (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2,3,5,6 и -C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>) (пары 8 и 10, 9 и 11), а также тетратиафульвалены, содержащие одинаково удаленные ароматические донорный фрагмент (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>) и акцепторные фторированные фрагменты

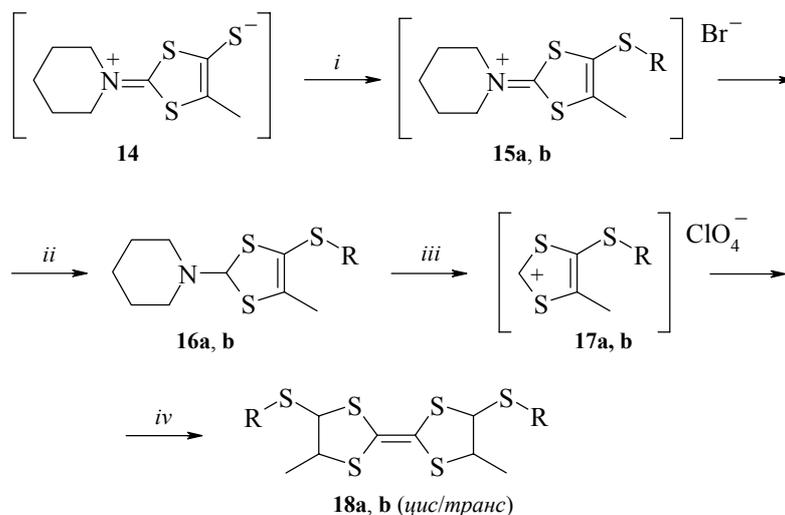
(-C<sub>6</sub>HF<sub>4</sub>-2,3,5,6 и -C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>) (пара **11** и **12** или **10** и **12**) (схема 1). Нужно отметить, что соединение **8** было получено ранее [9], были описаны его свойства, исследованы его кристаллическая структура (методом РСА) [9] и вольтамперометрические характеристики, однако, использованный в предыдущей работе метод был многостадийным и трудоемким. Метод же, примененный в данной работе, позволил получить это же соединение с очень хорошим выходом (93%).

Все соединения, полученные методом Бечера, представляют собой хорошо кристаллизующиеся (кроме **9**) вещества оранжевого и фиолетового цвета.

Используя схему 1, нами, кроме тетратиафульваленов **8–12**, был синтезирован ТТФ **13**, включающий в свой состав 4 разветвленных карбонилсодержащих фрагмента [SCH(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>]. Введение в структуру тетратиафульваленов заместителей, содержащих карбонильные группы, достаточно популярно, так как появление такой группы меняет подвижность и форму электронного окружения ТТФ-ядра, и, кроме того, ТТФ с карбонильной группой могут стать исходными соединениями для синтеза дендримеров, например, [14].

Совершенно другим методом, включающим использование мезоионной соли **14**, нами были синтезированы тетратиафульвалены **18a**, **18b**, содержащие одновременно заместители разного рода -CH<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-O-C<sub>6</sub>HF<sub>4</sub>-2,3,5,6 **18a**, а также пару -CH<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>-*p* **18b** (схема 2).

Схема 2



R = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>HF<sub>4</sub>-2,3,5,6 (**15a–18a**), (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-*p* (**15b–18b**)

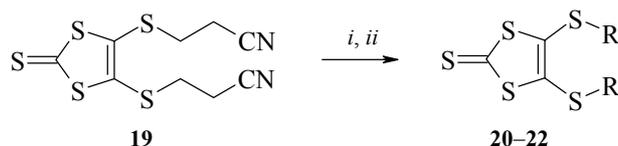
*i* - ацетон, *t*<sup>o</sup>, 1 экв. BrCH<sub>2</sub>R; *ii* - NaBH<sub>4</sub>, MeOH, т.комн.;

*iii* - HClO<sub>4</sub> (70%), Ac<sub>2</sub>O; *iv* - MeCN, Et<sub>3</sub>N, т.комн.

Соединения **18a** и **18b** получаются в виде смеси двух геометрических изомеров и представляют собой кристаллические соединения, окрашенные в оранжевый, красно-оранжевый цвет.

Для дальнейших исследований, то есть для получения ТТФ, включающих в свой состав разнородные по своему химическому составу фрагменты, методом Бечера были синтезированы следующие фторсодержащие 1,3-дитиол-2-тионы **20–22** (схема 3).

Схема 3



R = CH<sub>2</sub>-2,3,5,6-F<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H (**20**), CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (**21**), CH<sub>2</sub>-3,5-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**22**)

*i* - аргон, MeOH, 1 экв. CsOH·H<sub>2</sub>O, т.комн., 1 час;

*ii* - аргон, 1 экв. RX, т.комн.

Структура всех полученных соединений подтверждена данными ИК и ПМР спектроскопии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 02-03-32665).

## Литература

1. Wudl F., Smith G.M., Hufnagel T.G., *J. Org. Soc., Chem. Commun.* **1970** 1453.
2. (a) Jerome D., Mazaud A., Ribault M., Bechgaard K., *J. Phys. Lett.* **1988** 41 L-95; (b) Ягубский Э.Б. и др., *Письма в ЖЭТФ* **1984** 1 12; (c) Williams J.M., Ferraro J.R., Thorn R.J., *et al.*, *Org. Superconductors (Including Fullerenes)*, Englewood Cliffs: Prentice Hall, 1992; (d) Bryce M.R., Devonport W., *et al.*, *Chem. Commun.* **1998** 945.
3. Nozdryan N., Favard J.-F., Cousseau J., *et al.*, *J. Fluorine Chem.* **1997** 86 177.
4. Cooke G., Rotello V.M., Radhi A., *Tetrahedron Lett.* **1999** 40 8611.
5. Dautel O.J., Fourmigue M., *J. Org. Chem.* **2000** 65 6479.
6. (a) Hartzler H.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1970** 92 1412; (b) Müller H., Lerf A., Fritz H.P., *Liebigs Ann. Chem.* **1991** 395.
7. Knight B.W., Purrington S.T., Bereman R.D., *et al.*, *Synthesis* **1994** 460.
8. Saygili N., Brown R.J., Day P., *et al.*, *Tetrahedron* **2001** 57 5015.
9. Abashev G.G., Shklyayeva E.V., Dyachenko O.A., *et al.*, *Yamada Conference LVI, 4<sup>th</sup> ISCOM2001, Synth. Met.*, 2002.
10. Abashev G.G., Shklyayeva E.V., Korekov D.N., *et al.*, *Перспективы развития естественных наук в высшей школе: труды междунар. научн. конф.*, Пермь, 2001, т. 1, с. 25.
11. (a) Xiao Y., Yao Z., Din D., *Thin Solid Films* **1994** 249 210; (b) Li H., Yao Z., Tan G., *et al.*, *Synth. Met.* **1998** 92 256.
12. Svenstrup N., Rasmussen K.M., Hansen T.K., Becher J., *Synthesis* **1994** 809.
13. Nielsen M.B., Lomholt C., Becher J., *Chem. Soc. Rev.* **2000** 29 153.
14. Helberg I., Balodis K., Moge M., *et al.*, *J. Mater. Chem.* **1997** 7 (1) 31.

## Лигнаны, пирано- и фуранохинолины *Haplophyllum perforatum* и их биологическая активность

Ахмеджанова В.И.<sup>1</sup>, Олливиер Э.<sup>2</sup>, Ангенот Л.<sup>3</sup>, Балансард Г.<sup>2</sup>,  
Шахидоятов Х.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова

АН Республики Узбекистан

700170, Ташкент, пр. Х. Абдуллаева, 77

<sup>2</sup>Средиземноморский университет

13385, Франция, Марсель, 5

<sup>3</sup>Институт Фармации

Бельгия, Льеж, 1

*Haplophyllum perforatum* Kar. et Kir. (цельнолистник исколотый) – многолетнее травянистое растение семейства *Rutaceae*, являющееся широко распространенным эндемом центральноазиатского региона [1]. Встречается в предгорьях и среднем поясе гор, образуя заросли в ряде мест обитания. Издавна оно применялось в народной медицине как обезболивающее, противовоспалительное, снотворное и противоопухолевое средство [2].

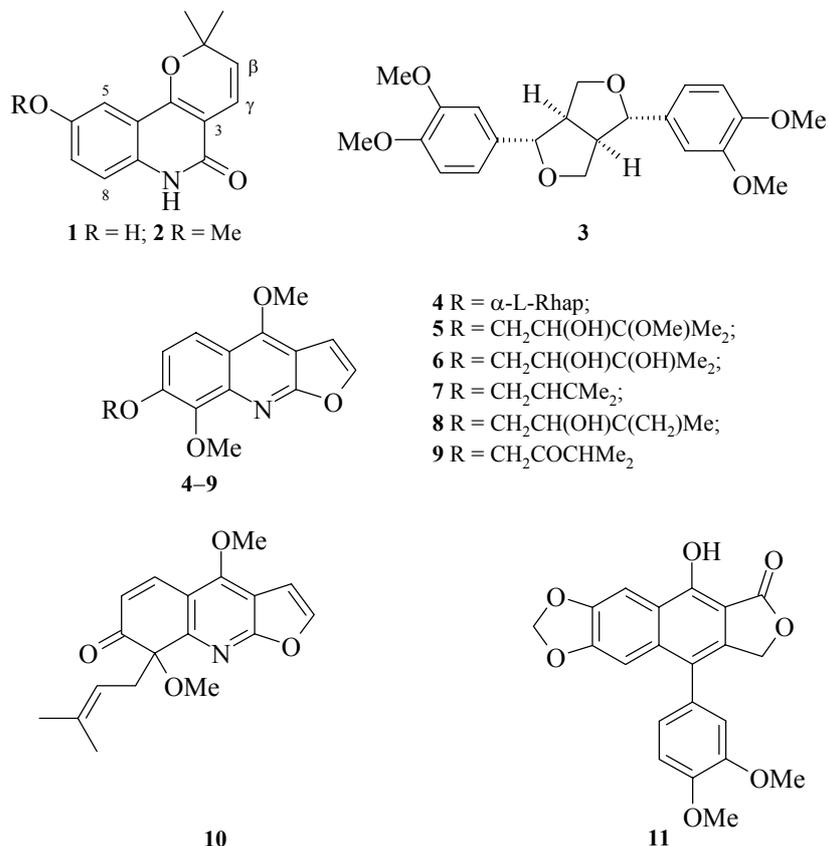
Научными исследованиями показано присутствие в этом растении флавоноидов, кумаринов, лигнанов, алкалоидов, фенолкарбоновых и высших жирных кислот [1]. Качественный и количественный составы компонентов варьируют в зависимости от органа растения, периода вегетации и особенно от места произрастания.

В сообщении обобщаются литературные и полученные авторами данные, включая неопубликованные, по выделению и изучению химических и биологических свойств пирано- и фуранохинолинов, а также лигнанов *H. perforatum*, произрастающего в Джунгарском Алатау. Химический состав надземной части и корней растения исследовался отдельно.

Метанольный экстракт надземной части делили на основную, нейтральную и кислую части. Выделение чистых компонентов осуществляли методом колоночной хроматографии с использованием силикагеля и градиентной элюации. Из нейтральной фракции были выделены пирано-2-хинолоны флиндерсин **1**, хапламин **2** и β,γ-дигидрохапламин, а также лигнан эудесмин **3**, а из основной – фуранохинолины гликоперин **4**, метилэвоксин **5**, эвоксин **6**, 7-изопентенилокси-γ-фагарин **7**, эводин **8**, эвоксидин **9** и перфамин **10**. В корнях был обнаружен лигнан дифиллин **11**. Всего из растения нами было выделено 12 компонентов, которые относятся к 3 группам природных соединений: пирано-2-хинолоны (**1**; **2**; β,γ-дигидрохапламин), фуранохинолины **4–10**, лигнаны **3**, **11**.

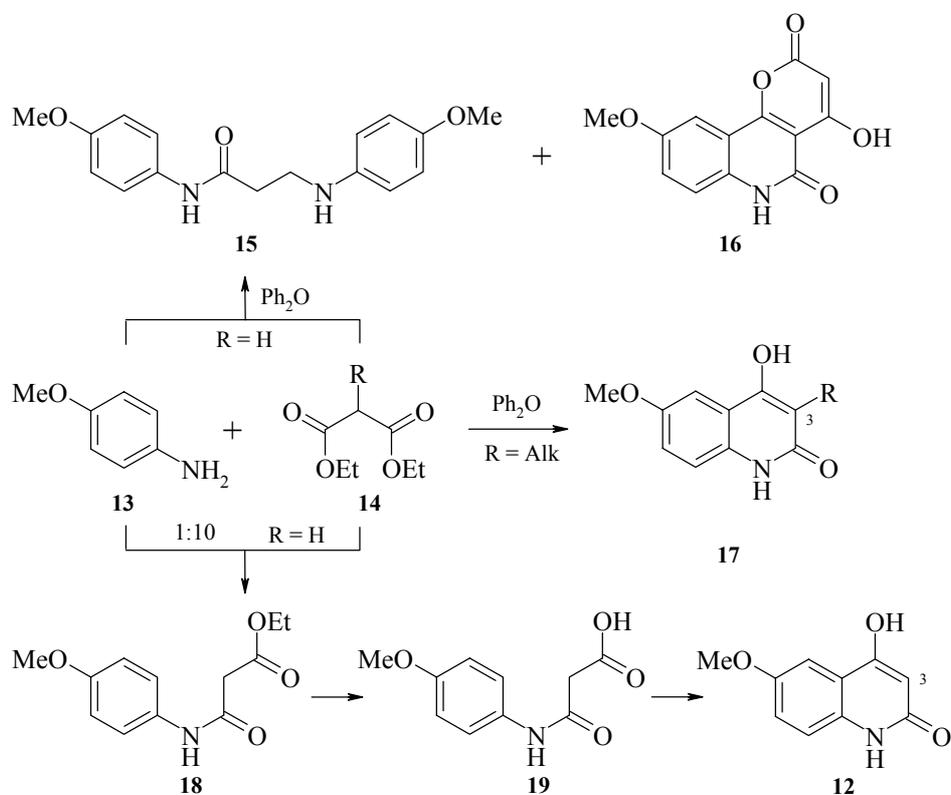
Соединения **2**, β,γ-дигидрохапламин, **4** и **5** оказались новыми и для них доказано строение [3]. Соединение **4** – первый гликоалкалоид фуранохинолинового ряда. Представители группы пирано-2-хинолонов, а также вещества **7–9** и **11** в растениях рода *Haplophyllum* обнаружены впервые нами. Основными компонентами этого растения являются соединения **2**, **11**, **4**, **3** и **6**, выход которых от веса сухого

растения составляет 0.143, 0.1, 0.084, 0.072 и 0.064%, соответственно. Остальные компоненты – минорные (0.002–0.015%).



**1** и **2** вступают в реакции, характерные для пирано-2-хинолонов и обусловленные присутствием в их молекулах  $\alpha,\alpha$ -диметилпиранового кольца. Окисление с помощью  $\text{KMnO}_4$  в растворе  $\text{Me}_2\text{CO}$  протекает с разрывом пиранового кольца и образованием двухосновной кислоты, которая при нагревании с разбавленной  $\text{HCl}$  распадается до соответствующего производного 2,4-диоксихинолина. Эти производные образуются и при перегонке указанных соединений с 30% раствором щелочи.  $\beta,\gamma$ -Дигидрохапламин, у которого  $\alpha,\alpha$ -диметилпирановое кольцо гидрировано, в эти реакции не вступает.

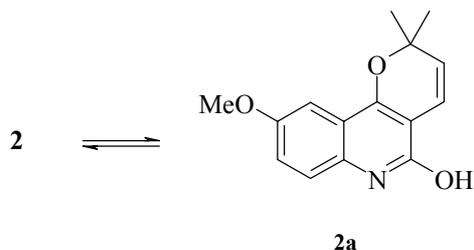
Для подтверждения положения  $\text{OCH}_3$  группы в молекуле **2** мы попытались синтезировать 6-метокси-4-окси-2-хинолон **12** в одну стадию взаимодействием *n*-анизидина **13** и диэтилмалоната (**14**, R = H) в кипящем дифениловом эфире. Этот метод широко используется в химии фуранохинолинов для получения производных 4-окси-2-хинолона [4]. Однако вместо ожидаемого продукта получили ди-*n*-анизидид малоновой кислоты **15** и вещество **16** с  $T_{\text{пл}}$  325–330°C, M 259 (масс-спектрометрия).



Эти данные согласуются с опубликованными результатами аналогичной попытки синтеза 6,8-диметокси-4-окси-2-хинолона [5]. По-видимому, вышеописанным методом можно получить только те производные 4-окси-2-хинолона, которые содержат алкильный заместитель в положении 3 **17**. Необходимый хинолон был получен в результате нагревания *n*-анизидина с избытком диэтилмалоната (1 : 10), последующего омыления и циклизации продукта (**18**→**19**→**12**). При соотношении исходных реагентов (1 : 1) образуется преимущественно ди-*n*-анизидид малоновой кислоты.

Интересные данные получены нами при изучении способности **1** и **2** к лактам-лактимной таутомерии, с которой обычно связывают и двойственную реакционную способность соединений с NHCO-группой, ведущую к образованию N- и O-замещенных производных. Как в твердом состоянии, так и в растворе хлороформа эти соединения имеют лактамное строение **1** и **2**, о чем свидетельствует интенсивная полоса поглощения амидного карбонила в их ИК спектрах при 1665 см<sup>-1</sup> **1** и 1660 см<sup>-1</sup> **2**. Однако при нагревании с иодистым метилом в Me<sub>2</sub>CO в присутствии поташа из **1** образуется N-метильное производное, а **2** в этих условиях дает 2-O-метильный продукт, строение которого было подтверждено встречным частичным синтезом из 2-хлорхапламина. При нагревании **2** с уксусным ангидридом в

присутствии *n*-толуолсульфокислоты было получено *O*-ацетильное производное ( $\nu_{\text{CO}} 1765 \text{ см}^{-1}$ ) тоже по положению 2. Таким образом, **2** в отличие от **1** вступает в указанные реакции в виде лактима **2a**.



Это обусловлено, по-видимому, присутствием в молекуле **2** электронодонорной метоксильной группы при С(6), *n*-положение которой к атому азота и диаметрально-противоположное расположение к амидному карбонилу увеличивают эффект сопряжения электронов этого заместителя с неподеленными парами электронов азота и карбонильного кислорода, что способствует стабилизации лактимной формы **2a** в условиях рассмотренных реакций.

Фармакологические исследования показали, что **2** малотоксичен и обладает седативным действием [6a]. Начиная с доз 100–200 мг/кг, вызывает ограничение двигательной активности мышей. Оказывает мышечнорасслабляющий эффект, выраженное угнетающее действие при возбуждении, вызванном кофеином. **6** проявляет общее успокаивающее действие, усиливает эффект снотворных средств у белых мышей, уменьшает судорожное действие и токсичность камфоры, коразола, кордиамина и никотина [6b]. Лигнан **3** обладает эстрогенной активностью кратковременного действия [7]. В дозах 1.5 и 10 мг/кг вызывает увеличение матки неполовозрелых крыс и фазу эструса у овариоэктомированных половозрелых животных. Оказывает общее успокаивающее действие в дозах 50 и 100 мг/кг. При взаимодействии со снотворными и наркотиками удлиняет снотворный эффект в 2–5 раз в зависимости от дозы. Сочетание седативной и эстрогенной активности выгодно отличает **3** от других существующих эстрогенных препаратов. Надземная часть *H. perforatum* может служить источником для его получения.

Совсем недавно для некоторых компонентов этого растения нами обнаружено проявление антипаразитарной и противоопухолевой активности.

*Авторы выражают глубокую благодарность организации INTAS за финансовую поддержку фармакологического изучения полученных соединений и дальнейшее изучение компонентов этого растения и их активности (грант № 01-2043).*

## Литература

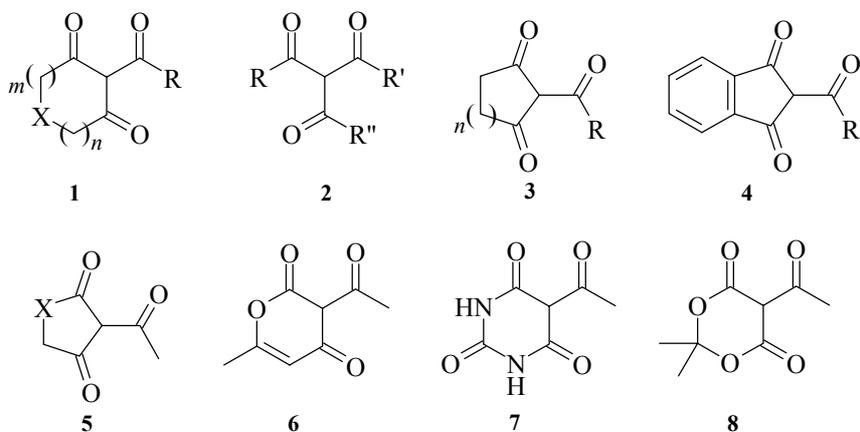
1. Растительные ресурсы СССР: цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства *Rutaceae-Elaeagnaceae*, Л.: Наука, 1988, с. 13.
2. Ибн Сина А.А., *Канон врачебной науки. Избранные разделы*, Ташкент: ФАН, 1985, с. 254.
3. Ахмеджанова В.И., *Хим. прир. соед.* **1999** (5) 634.
4. Murphy S. T., Ritchie E., Taylor W. C., *Aust. J. Chem.* **1974** 27 187.
5. Venturella P., Bellino A., Piozzi F., *Chim. Ital.* **1974** 104 297.
6. Садритдинов Ф.С., Курмуков А.Г., *Фармакология растительных алкалоидов и их применение в медицине*, Ташкент: Медицина УзССР, 1980, (a) с. 274, (b) с. 276.
7. Ахмедходжаева Х.С., Курмуков А.Г., *ДАН АН УзССР* **1975** (1) 34.

## Таутомерия и реакционная способность гетероциклических $\beta,\beta'$ -трикарбонильных соединений и их анионов

Ахрем А.А., Гулякевич О.В., Михальчук А.Л.

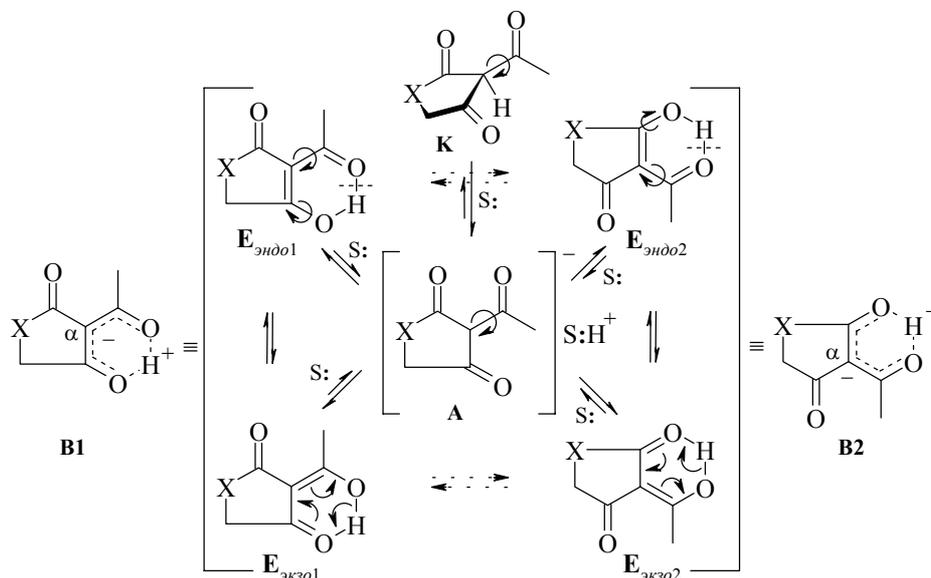
Институт биоорганической химии Национальной Академии наук Беларуси  
220141, Минск, ул. акад. В.Ф. Купревича, 5, корп. 2

Гетероциклические  $\beta,\beta'$ -трикарбонильные соединения ( $\beta,\beta'$ -ТКС) **1** ( $X = N, O, S$  и др.) представляют одну из наиболее разнообразных групп большого семейства  $\beta,\beta'$ -ТКС, включающего также триацетилметаны **2**, 2-ацилцикландионы **3** и их конденсированные производные, например, ацилпроизводные индандиона **4**. Эти соединения широко распространены в природе (бактерии, растения, насекомые, нефть, угли, сланцы), что свидетельствует о глубокой вовлеченности их в процессы жизнедеятельности со времен зарождения жизни и о важности их биологических функций.  $\beta,\beta'$ -ТКС применяются в медицине, ветеринарии, растениеводстве [1–3], как исходные и промежуточные вещества в синтезе лекарственных средств, пестицидов, красителей и др. [4, 5]. Синтез, свойства и распространение этих соединений в природных источниках рассмотрены в ряде обзоров и монографий [6–10].



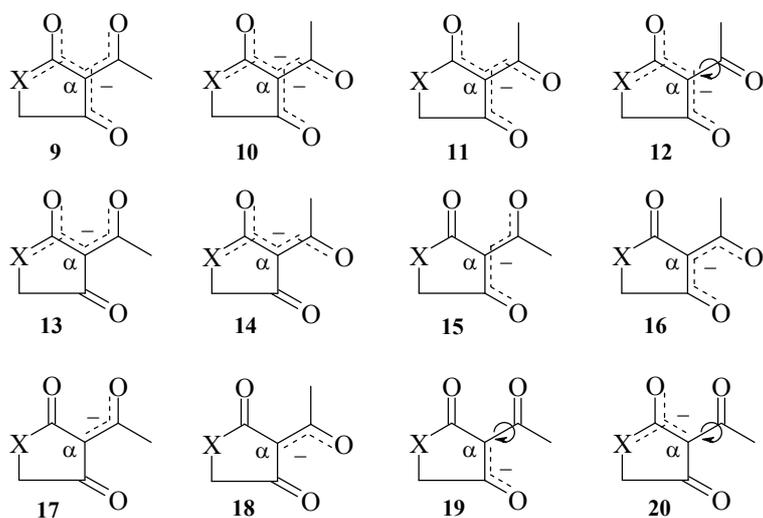
Родоначальными представителями отдельных рядов гетероциклических  $\beta,\beta'$ -ТКС являются 3-ацетилтетроновая **5** ( $X = O$ ), -тетрамовая **5** ( $X = N$ ), -тиотетроновая **5** ( $X = S$ ), дегидрацетовая **6**, 5-ацетилбарбитуровая **7** кислоты и ацетилпроизводное кислоты Мельдрума **8**.

Общим свойством  $\beta,\beta'$ -ТКС является их прототропия или *кетто-енол-енольная* таутомерия [7, 8]. Существующие представления о таутомерии  $\beta,\beta'$ -ТКС могут быть обобщены на примере их карбо- **3** ( $R = Me, n = 1$ ) и гетероциклических **5** ( $X = O, N, S$ ) представителей.



Согласно представленным на схеме 1 наиболее общим кислотно-основным, таутомерным и топомеризационным равновесиям, *кето-енольное* равновесие  $\beta,\beta'$ -ТКС практически нацело смещено в сторону енольных таутомеров. Трикарбонильные таутомеры **K**, как правило, не обнаруживаются.  $\beta,\beta'$ -ТКС являются кислотами [7, 11] и в растворах сольватирующих растворителей ( $S:$  –  $H_2O$ , ДМСО, ДМФА, ГМТФК и др.) диссоциируют на анион  $\beta,\beta'$ -ТКС **A** и сольватированный протон  $S:H^+$ . Поэтому в присутствии доноров дейтерия ( $D_2O$ , AlkOD, AlkCOOD) осуществляется H/D-изотопный обмен енольного протона с образованием енольных D-изотопомеров, используемых при изучении таутомерных и топомеризационных равновесий этих соединений [12, 13]. При этом изотопный H/D-обмен в других положениях  $\beta,\beta'$ -ТКС (ацильном или циклическом фрагментах), как правило, не происходит, что согласуется с существующими представлениями о кислотно-основных свойствах и таутомерии  $\beta,\beta'$ -ТКС [7, 8, 14].

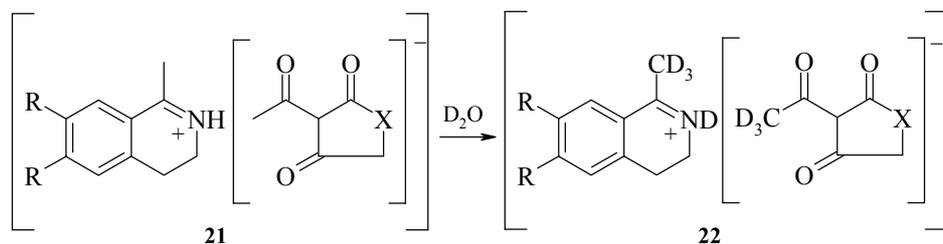
Равновесия, представленные схемой 1, в целом изучены, однако открытыми остаются вопросы о строении аниона **A**, о механизме топомеризации енолов  $E_{эндо1} \rightleftharpoons E_{эндо2}$ ,  $E_{экзо1} \rightleftharpoons E_{экзо2}$ , о строении и взаимопревращениях *эндо*- и *экзо*-енолов [ $(E_{эндо1} \rightleftharpoons E_{экзо1})$  или **B1**] и [ $(E_{эндо2} \rightleftharpoons E_{экзо2})$  или **B2**]. По крайней мере, по этим вопросам в литературе встречаются противоположные точки зрения. В частности, предполагается, что анионы  $\beta,\beta'$ -ТКС **A** имеют мезомерное строение с делокализацией заряда по октаде или гептаде  $\beta,\beta'$ -трикарбонильного фрагмента **9–11**, тогда как анионы с делокализацией заряда по гексаде, пентаде, тетраде или триаде атомов  $\beta,\beta'$ -ТКС **12–20** наименее заселены если вообще реализуются. Эта точка зрения обосновывается с одной стороны тем, что соли  $\beta,\beta'$ -трикарбонильных и подобных им соединений не образуют изомеров [15] и с другой стороны энергетической предпочтительностью анионов с предельной делокализацией заряда [7, 15].



Остаются также вопросы имеющие общее значение. Так, уже почти 40 лет известны и широко используются реакции  $\beta,\beta'$ -ТКС, которые трудно объяснить с позиций существующих представлений об их кислотно-основных свойствах и таутомерии. Примеры таких реакций включают аннелирование (гетероциклизацию, циклоконденсацию) циклических шиффовых оснований или азометинов 2-ацил-1,3-цикландионами [16–18], 3-ацилтетроновыми [19], -тетрамовыми [20], -тиотетроновыми [21–24] кислотами, а также известные для карбоциклических  $\beta,\beta'$ -ТКС и принципиально возможные для их гетероциклических аналогов реакции функционализации ацильных заместителей [25, 26].

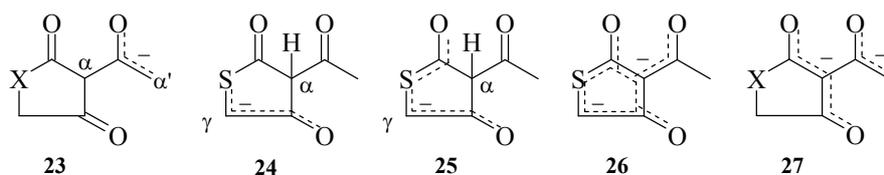
При взаимодействии 2-ацетилциклопентан-1,3-диона и 3-ацетилтиотетроновой кислоты с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами образуются соли **21** ( $R = H, OMe; X = CH_2, S$ ), в которых в присутствии  $D_2O$  обмениваются протоны не только имминиевых групп, но и метильных заместителей 3,4-дигидроизохинолинов и ацетильных заместителей  $\beta,\beta'$ -ТКС с образованием соответствующих D-изотопомеров солей **22** [23, 27] (схема 2). В случае 2-ацетилциклопентан-1,3-диона образуется анион 2-([2,2,2-(3) $^2H$ ]-ацетил)циклопентан-1,3-диона [27], а в случае 3-ацетилтиотетроновой кислоты – анион 3-([2,2,2-(3) $^2H$ ]-ацетил)-[5,5-(2) $^2H$ ]-тиотетроновой кислоты [23].

Схема 2



Образование  $[1,9,9,9-(4)^2\text{H}]$ -изопомера 1-метил-3,4-дигидроизохинолиния является результатом *имоний-енаммониевой* таутомерии катиона 1-метил-3,4-дигидроизохинолиния [27, 28], тогда как образование D-изопомеров анионов  $\beta,\beta'$ -ТКС невозможно объяснить с позиций существующих представлений о кислотно-основных свойствах и таутомерии  $\beta,\beta'$ -ТКС (схема 1). Следовательно, эти представления неполны и требуют корректировки.

Предпринимавшиеся ранее попытки объяснения необычной реакционной способности (нуклеофильности ацильного заместителя)  $\beta,\beta'$ -ТКС изомеризацией аниона  $9-20 \rightleftharpoons 23$  [16] оказались несостоятельными. Дейтерообмен C(5)-метилевого звена ацетилтиотетроновой кислоты в солях **21** [23] может быть обусловлен специфичной для тиотетроновой кислоты энергетической равноценностью  $\alpha$ - и  $\gamma$ -положений и как следствие C(3)-  $\rightleftharpoons$  C(5)-изомеризацией аниона  $9-20 \rightleftharpoons 24$  или **25**. Такое объяснение согласуется с результатами конденсации ацетилтиотетроновых кислот с альдегидами по C(5)-положению в условиях мягкого основного катализа [29]. Допущение о генерировании дианионов **26** или **27** как вероятных интермедиатах изотопного обмена [23, 27] и специфической реакционной способности  $\beta,\beta'$ -ТКС в изученных условиях [16–26] маловероятно.



С целью разрешения противоречий между результатами H/D-изотопного обмена  $\beta,\beta'$ -ТКС в солях с 3,4-дигидроизохинолинами [23, 27], реакционной способностью  $\beta,\beta'$ -ТКС **1–8** [16–26] и существующими представлениями о их таутомерии [7, 8], а также с целью разработки способа получения изопомеров (дейтерий) и меченых (дейтерий, тритий) производных  $\beta,\beta'$ -ТКС нами изучен изотопный обмен  $\beta,\beta'$ -ТКС в различных условиях. Установлено, что H/D-обмен  $\alpha$ -протонов ацильного заместителя  $\beta,\beta'$ -ТКС **3, 5–7** эффективно осуществляется в присутствии различных азотистых оснований (Ру, хинолин, триэтиламин и др.) и в растворах полярных апротонных растворителей (ПАР) или полярных растворителях – ABC (акцепторах H-связи) [30], например ДМФА, ДМСО, ГМТФК, тогда как в амфипротонных растворителях донорах дейтерия ( $\text{D}_2\text{O}$ , спирты-d) даже в присутствии каталитических количеств оснований (алкоголяты и гидроксиды щелочных и щелочноземельных металлов, карбонаты и гидрокарбонаты щелочных металлов) H/D-обмена  $\alpha$ -протонов ацильных заместителей не наблюдалось. Эти результаты окончательно исключают дианионы **26, 27** как возможную причину изотопного обмена в ацильных фрагментах  $\beta,\beta'$ -ТКС. Следовательно вероятной причиной этого в солях **21** [23, 27] и специфичной реакционной способности  $\beta,\beta'$ -ТКС [16–26] остается таутомерия (прототропия). Причем, именно таутомерия анионов  $\beta,\beta'$ -ТКС. При этом закономерно возникает вопрос, почему в присутствии азотистых оснований и в ПАР H/D-обмен ацильных фрагментов  $\beta,\beta'$ -ТКС осуществляется, а в амфипротонных растворителях нет? Причина этих различий, вероятно, кроется, с одной

стороны, во времени жизни анионов, а с другой – в природе используемых растворителей и оснований.

Наиболее существенными в изученных примерах являются различия в используемых растворителях и основаниях. Анализ полученных результатов с привлечением представлений о сопряженных кислотах и основаниях [31] позволяет констатировать следующее.

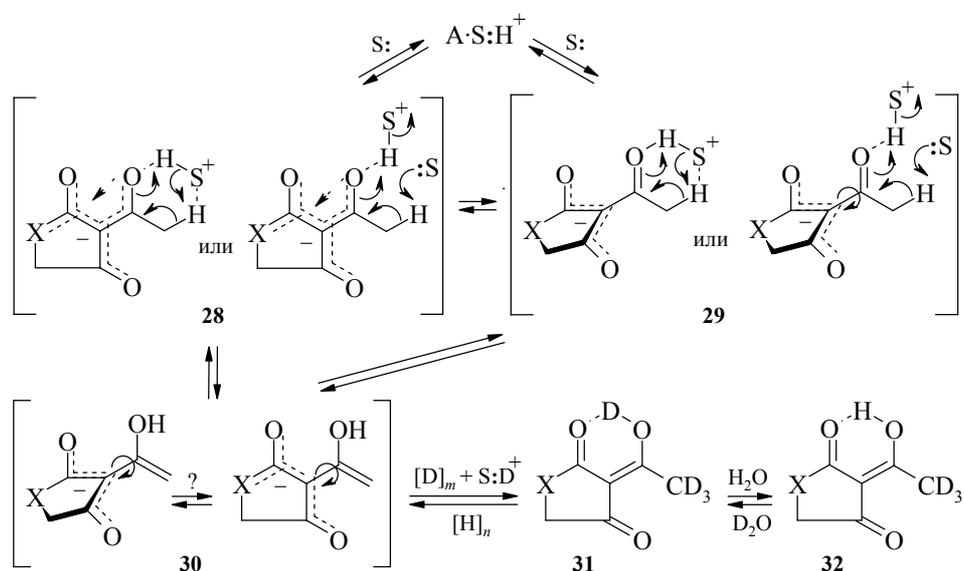
1.  $\beta,\beta'$ -ТКС как кислоты в растворителях-акцепторах протонов или доноров электронной пары диссоциируют с образованием анионов  $\beta,\beta'$ -ТКС (сопряженное основание) и катионов сольватированных протонов (сопряженные кислоты – ионы гидроксония, алкоксония, триалкиламмония, иммония, пиридиния и т.д.).
2. При взаимодействии  $\beta,\beta'$ -ТКС с производными щелочных и щелочноземельных металлов образуются анионы  $\beta,\beta'$ -ТКС (сопряженные основания) и сольватированные катионы указанных металлов (сопряженные кислоты).

В обоих случаях различия наблюдаются для образующихся сопряженных кислот, в то время как образующиеся сопряженные основания (анионы  $\beta,\beta'$ -ТКС) остаются теми же. Следовательно, причины различий в поведении  $\beta,\beta'$ -ТКС связаны с различиями свойств образующихся сопряженных кислот. Действительно, в амфипротонных растворителях при диссоциации  $\beta,\beta'$ -ТКС образуются слабые сопряженные основания (анионы  $\beta,\beta'$ -ТКС) и сильные сопряженные кислоты (ионы гидроксония, алкоксония и т.п.). При взаимодействии с производными щелочных и щелочноземельных металлов, образуются слабые сопряженные основания (анионы  $\beta,\beta'$ -ТКС) и слабые сопряженные кислоты (сольватированные ионы указанных металлов). В растворителях-акцепторах протона или донорах электронной пары, или в их присутствии, образуются слабые сопряженные основания (анионы  $\beta,\beta'$ -ТКС) и слабые сопряженные кислоты (катионы пиридиния, иммония и т.п.). В этой последовательности только катионы слабых сопряженных кислот, образующихся из азотистых оснований и растворителей-доноров электронной пары или акцепторов протона, являются протонодонорными кислотами, сопряженные анионы которых проявляют протоноакцепторные свойства. Эти сопряженные кислоты, с одной стороны, могут протонировать анионы  $\beta,\beta'$ -ТКС, а с другой – акцептировать кислые протоны. При этом, принимая во внимание то, что в последнем случае образуются слабые сопряженные кислота и основание, можно утверждать, что время их жизни будет максимальным. И здесь вновь возникает вопрос о строении и свойствах анионов  $\beta,\beta'$ -ТКС.

Из доступных физико-химических данных (ИК, УФ, ЯМР спектроскопия, РСА и др.) анионам солей **21** трудно приписать какую-либо из представленных мезомерных структур. Тем не менее, принимая во внимание легкую поляризуемость под действием внешних (среда, межмолекулярные взаимодействия) и внутримолекулярных факторов (конформационные превращения) [32], можно предполагать, что реализуются анионы с ограниченной делокализацией заряда **12–20**. Однако реализация мезомерных  $\alpha$ -анионов **9–20** сама по себе не может объяснить ни результатов Н/D-обмена в солях **21** [23, 27], ни механизма реакций аннелирования циклических азометинов  $\beta,\beta'$ -ТКС [16–26], предполагающего проявление  $\beta,\beta'$ -ТКС **3, 5** или их анионами **A** 1,4-диполярофильных свойств.

Квантово-химические расчеты анионов **A** ацетилциклопентан-1,3-диона и ацетилтетроновой кислоты (PM3, AM1) показывают, что энергетически наиболее предпочтительной является плоская структура анионов  $\beta,\beta'$ -ТКС и не исключают реализацию мезомерных анионов со свободным вращением ацетильной группы **12**, **19**, **20**. При этом наряду с конформером аниона, имеющим плоскую структуру, вероятно, может реализоваться и конформер с ацетильной группой, расположенной перпендикулярно плоскости циклического фрагмента  $\beta,\beta'$ -ТКС. В этом случае ацетильная группа в анионе **A** выводится из сопряжения с циклическим фрагментом и может выступать как самостоятельная, способная к енолизации (*кето-енольной* таутомерии) карбонильная группа. Тогда таутомерные превращения аниона **A** с участием сольватированного протона  $S:H^+$  и растворителя  $S:$  можно представить схемой 3.

Схема 3



Эта схема расширяет границы схемы 1 и объясняет механизм H/D-обмена в ацетильной группе  $\beta,\beta'$ -ТКС, осуществляющийся не через  $\alpha \rightleftharpoons \alpha'$  изомеризацию анионов **9–20**  $\rightleftharpoons$  **23**, а через переходные состояния **28** и **29** превращений в *енол*-анион **30**. Последний в присутствии растворителей-доноров обменивает енольный протон и  $\alpha$ -протоны ацетильной группы, давая  $[(4)^2H]$ -изотопомеры  $\beta,\beta'$ -ТКС **31**. Сделать окончательный вывод в пользу одного из переходных состояний пока затруднительно. Изотопомеры **31** существуют только в средах с избытком дейтерия, а при переходе к избытку протия претерпевают D/H-обмен енольного дейтерия, что приводит к  $[(3)^2H]$ -изотопомерам **32**. Последние в амфипротонных растворителях стабильны и сохраняют изотопный состав без изменений (в течение 6 месяцев). Этот факт является дополнительным подтверждением специфической роли сопряженных кислот в таутомерии анионов  $\beta,\beta'$ -ТКС, в процессах их изотопного обмена

и специфической реакционной способности. Доказательства осуществления изотопного обмена в описанных условиях именно в ацильных фрагментах  $\beta,\beta'$ -ТКС получены из данных ЯМР и масс-спектрометрии.

Таким образом, Н/D-обмен в ацильных фрагментах  $\beta,\beta'$ -ТКС, вне зависимости от тонких деталей механизма, обусловлен *кето-енольной* таутомерией их анионов (схема 3). На основе этих представлений и имеющихся экспериментальных данных нами разработаны методы синтеза D-изотопомеров триацилметанов **2**, 2-ацилциклан-1,3-дионов **3** [33], и их гетероциклических аналогов **1**, **5–7** [34]. В пользу достоверности рассмотренных представлений свидетельствует и то, что они дают логически стройные и непротиворечивые объяснения 1,4-диполярфильности  $\beta,\beta'$ -ТКС в реакциях с шиффовыми основаниями или азометинами [16–24] и нуклеофильности  $\alpha$ -положения ацильных фрагментов в реакциях их функционализации [25, 26].

*Авторы выражают благодарность своим коллегам Будниковой М.В., Желдаковой Т.А., Краснову К.А., Лахвич О.Ф., Лису Л.Г., Рубинову Д.Б. за любезно предоставленные для исследований образцы ацилгетероцикландионов.*

## Литература

1. Schiehsler G.A., Caufield C.E., Seuko N.A., von Burg G.F., Патент США 5 366 993; *Chem. Abstr.* **1995** 123 55689v.
2. Shah I.J., *Curr. Med. Pract.* **1975** 19 (11) 489.
3. Adachi H., Aihara T., Tanaka K., *et al.*, PCT Int. Appl. WO 9 301 171; *Chem. Abstr.* **1993** 119 95340y.
4. Birch A.J., Cameron D.W., Richards R.W., *J. Chem. Soc.* **1960** (11) 4395.
5. Михальчук А.Л., *ЖОХ* **1991** 61 (1) 261.
6. Birch A.J., *J. Chem. Soc.* **1951** (11) 3026.
7. Строение и таутомерные превращения  $\beta$ -дикарбонильных соединений, Рига: Зинатне, 1977 (in Russian).
8. Минкин В.И., Олехнович Л.П., Жданов Ю.А., *Молекулярный дизайн таутомерных систем*, Ростов-на-Дону: Ростовский ун-т, 1977.
9. Рубинов Д.Б., Рубинова И.Л., Ахрем А.А., *Хим. прир. соед.* **1995** (5) 635.
10. Rubinov D.B., Rubinova I.L., Akhrem A.A., *Chem. Rev.* **1999** 99 (4) 1047.
11. Апситис А.А., Бычкова Н.Н., Ошкая В.П., *Изв. АН Латв. ССР, Сер. хим.* **1973** (4) 456.
12. Bolvig S., Duus F., Hansen P.E., *Magn. Res. Chem.* **1998** 36 (5) 315.
13. Borisov E.V., Zhang W., Bolvig S., Hansen P.E., *Magn. Res. Chem.* **1998** 36 (SI) S104.
14. Yamaguchi T., Saito R., Tsujimoto T., Yuki H., *J. Heterocycl. Chem.* **1976** 13 (3) 533.
15. Кабачник М.И., *ЖВХо-ва им. Д.И. Менделеева* **1962** 7 (3) 263.
16. von Strandtmann M., Cohen M.P., Shavel J., *J. Org. Chem.* **1966** 31 (3) 797.
17. Ахрем А.А., Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 1, с. 31.

18. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Пересада В.П. и др., *ЖОХ* **1993** 63 (3) 701.
19. Ахрем А.А., Лахвич Ф.А., Пырко А.Н., Лис Л.Г., *ЖОрХ* **1984** 20 (12) 2565.
20. Пшеничный В.Н., Лахвич О.Ф., Хрипач Н.Б., Хрипач В.А., *ЖОрХ* **1990** 26 (11) 2382.
21. Рубинов Д.Б., Будникова М.В., Желдакова Т.А., Михальчук А.Л., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 1, с. 503.
22. Будникова М.В., Желдакова Т.А., Михальчук А.Л., Рубинов Д.Б., *ЖОХ* **2002** 72 (6) 1053.
23. Будникова М.В., Рубинов Д.Б., Михальчук А.Л., *ХГС* **2002** (8) 1067.
24. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Краснов К.А. и др., *ЖОрХ* **1993** 29 (6) 1236.
25. Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., *ЖОрХ* **1990** 26 (8) 1804.
26. Оно Юдзи, Окамото Кацу, Патент Японии 48-12 743; *РЖХим.* **1974** 10Н243П.
27. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Шкляев Ю.В. и др., *ХГС* **1998** (5) 681.
28. Агбальян С.Г., Нерсесян Л.А., Мушегян А.В., *Изв. АН Арм. ССР, Хим. Науки* **1965** 18 (2) 204.
29. Sakuя S.M., Suares-Conteras M., Dirlam J.P., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001** 2751.
30. Райхардт К., *Растворители и эффекты среды в органической химии*, под ред. Петросяна В.С., М.: Мир, 1991.
31. Белл Р., *Протон в химии*, под ред. Догондзе Р.Р., М.: Мир, 1977.
32. Ингольд К., *Теоретические основы органической химии*, под ред. Белецкой И.П., М.: Мир, 1973.
33. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Заявка на патент РБ а19 990 626.
34. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Заявка на патент РБ а19 990 627.

# Modeling of aryl hydrocarbon (*Ah*) receptor binding affinity for dibenzofurans using the Hierarchical Quantitative Structure–Activity Relationship (HiQSAR) approach

Basak S.C., Mills D.

Natural Resources Research Institute, University of Minnesota-Duluth  
5013 Miller Trunk Highway, Duluth, MN 55811, USA  
tel.: +(218) 720-4230, fax: +(218) 720-4328, e-mail: sbasak@nrri.umn.edu

## Introduction

Heterocyclic organic molecules, particularly oxygen, sulfur, and nitrogen containing heterocycles, play an important role in medicine, biology, and toxicology. A number of such compounds are useful drugs [1]. Many of them are also toxic as mutagens and carcinogens [2]. It is prohibitively costly to test all the candidate heterocyclic compounds for their toxic effects on human and environmental health. Therefore, there is an interest to develop quantitative structure–activity relationship (QSAR) models based on theoretically calculated molecular descriptors for the prediction of potential toxic effects of the numerous heterocyclic environmental pollutants. This will help in the prioritization of such chemicals for more expensive laboratory testing.

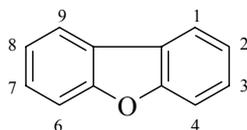
Dibenzofurans constitute an important class of oxygen containing heterocyclic compounds. This group of compounds exerts its toxic effects primarily through binding to the cytosolic aromatic hydrocarbon (*Ah*) receptor [3]. Various authors have used CoMFA [4], autocorrelation vector [5], molecular similarity analysis and neural net approaches based on semiempirical AM1 parameters for the QSAR modeling of dibenzofurans.

Our laboratory has been involved in the development of a hierarchical QSAR (HiQSAR) approach where different levels of calculated parameters, viz., topostructural (TS), topochemical (TC), geometrical, and quantum chemical (both semiempirical and *ab initio*) indices are used in a stepwise manner to develop QSARs. The HiQSAR approach was first proposed by Basak *et al.* [6]. In subsequent studies, this approach successfully developed very good quality QSAR models for mutagenicity [7–10], vapor pressure [11, 12], complement-inhibitory activity of benzamidines [13, 14], and cellular toxicity of halocarbons [15]. So, it was of interest to see how far the HiQSAR approach is capable of rationalizing the *Ah* receptor binding affinity of dibenzofurans from their calculated structural indices. To this end, we have used calculated TS, TC and geometrical parameters in predicting the *Ah* binding affinity of a set of 34 dibenzofurans.

## 1. Database

Aryl hydrocarbon (*Ah*) receptor binding affinity data for a set of 34 chlorinated dibenzofurans were obtained from the literature [16]. The structure of dibenzofuran and the

conventional numbering system for constituents is illustrated in Figure 1. Compound names and observed *Ah* receptor binding affinities are provided in Table 1.



**Figure 1.** Structure and conventional numbering system of dibenzofuran.

**Table 1.** Observed and cross-validated predicted<sup>a</sup> *Ah* receptor binding affinity values for dibenzofuran and chlorinated derivatives

No.	Chemical	Observed pEC <sub>50</sub>	Predicted pEC <sub>50</sub>
1	2-Cl	3.553	3.16905
2	3-Cl	4.377	4.19880
3	4-Cl	3.000	3.69217
4	2,3-diCl	5.326	4.96434
5	2,6-diCl	3.609	4.27872
6	2,8-diCl	3.590	4.25137
7	1,2,7-trCl	6.347	5.64627
8	1,3,6-trCl	5.357	4.70494
9	1,3,8-trCl	4.071	5.33036
10	2,3,4-trCl	4.721	–
11	2,3,8-trCl	6.000	6.39401
12	1,2,3,6-teCl	6.456	6.47979
13	1,2,3,7-teCl	6.959	7.06574
14	1,2,4,8-teCl	5.000	4.71451
15	2,3,4,6-teCl	6.456	7.32118
16	2,3,4,7-teCl	7.602	7.49601
17	2,3,4,8-teCl	6.699	6.97567
18	2,3,6,8-teCl	6.658	6.00843
19	2,3,7,8-teCl	7.387	7.13937
20	1,2,3,4,8-peCl	6.921	6.29270
21	1,2,3,7,8-peCl	7.128	7.21285
22	1,2,3,7,9-peCl	6.398	5.72435
23	1,2,4,6,7-peCl	7.169	6.13450
24	1,2,4,6,8-peCl	5.509	6.60650
25	1,2,4,7,8-peCl	5.886	–
26	1,2,4,7,9-peCl	4.699	4.93707
27	1,3,4,7,8-peCl	6.699	6.51315
28	2,3,4,7,8-peCl	7.824	7.47861

**Table 1.** Continued

29	2,3,4,7,9-peCl	6.699	6.50924
30	1,2,3,4,7,8-heCl	6.638	6.80214
31	1,2,3,6,7,8-heCl	6.569	7.12358
32	1,2,4,6,7,8-heCl	5.081	5.67190
33	2,3,4,6,7,8-heCl	7.328	7.01939
34	Dibenzofuran	3.000	2.76503

<sup>a</sup>TS + TC ridge regression model based on 32 compounds.

## 2. Molecular descriptors

Various software programs, including POLLY [17], Triplet [18, 19], and Molconn-Z [20], were used to calculate the descriptors used in the current study, all of which are based solely on molecular structure. From POLLY, we obtain a set of approximately 100 topological descriptors, including Wiener number [21], molecular connectivity indices developed by Randic [22] and Kier and Hall [23, 24], frequency of path lengths of varying sizes [24], information theoretic indices [25–29], and parameters defined on the neighborhood complexity of vertices in hydrogen-filled molecular graphs [30, 31]. Additional 100 topological descriptors are obtained from the Triplet program. The Triplet descriptors result from a matrix, main diagonal column vector, and free term column vector which are converted into a system of linear equations. After the system of linear equations is solved, the local vertex invariants are assembled into a triplet descriptor based on one of five mathematical operations. Molconn-Z was used to calculate additional topological descriptors, including an extended set of connectivity indices, electrotopological state descriptors, general polarity descriptors, and hydrogen bonding descriptors, as well as a small set of kappa shape indices. In total, 369 descriptors were computed. Additional information regarding the complete set of molecular descriptors can be found in an earlier publication [32].

The topological descriptors were divided into two subclasses: topostructural (TS), which encode information strictly about the adjacency and topological distances between atoms, and the topochemical (TC), which encode chemical information, such as atom and bond type, along with topological information. The TS, TC, and geometrical (3D) descriptors can be ordered in terms of their complexity and demand for computational resources, with  $TS < TC < 3D$ . The TS, TC, and 3D descriptors were used in a hierarchical modeling approach in order that we might gain some insight into the relative contribution of each descriptor class.

## 3. Statistical analysis

The descriptors were scaled by the natural logarithm due to the fact that their scales differed by several orders of magnitude. The CORR procedure of the SAS statistical package [33] was used to identify pairs of perfectly correlated descriptors, i.e., those for which the procedure indicated an  $r$  value of 1.0. Only one descriptor of each perfectly

correlated pair was retained for use in subsequent modeling. In addition, any descriptor with a constant value for the complete set of chemicals was discarded and not used in the subsequent modeling. The final number of descriptors used in the regression modeling was 188.

For comparative purposes, three regression modeling methods were used, namely, ridge regression (RR), principal components regression (PCR), and partial least squares (PLS). Each of these methods is useful in cases wherein the number of independent variables exceeds the number of observations, as well as in cases where the independent variables are highly intercorrelated [34–36]. Each of these methods makes use of the entire set of available descriptors, in contrast to subset regression. Statistical parameters reported include  $R^2_{c.v.}$  and the PRESS statistic, both reliable measures of model predictability.

The cross-validated results were obtained using a leave-one-out approach in which each compound, in turn, is omitted from the data set, and the coefficients of the regression model are calculated using the remaining  $n-1$  compounds. These coefficients are then used to predict the activity of the omitted compound. As such, the results provide a realistic measure of the ability of the model to predict new compounds similar to those in the existing data set. It is important to note that, unlike  $R^2$ ,  $R^2_{c.v.}$  does not increase upon the addition of irrelevant descriptors to the model but rather tends to decrease.

#### 4. Results

Statistical analysis revealed 2,3,4-trichlorodibenzofuran and 1,2,4,6,8-pentachlorodibenzofuran to be highly influential and, as such, they were removed from the data set. A summary of the results based on the remaining 32 compounds is provided in Table 2. For the most part, the ridge regression methodology produced better results than either principal component regression or partial least squares, and the addition of the more complex 3D descriptors did not result in improved model quality. The best overall model was obtained using the ridge regression methodology and the TS and TC descriptor classes. *Ah* receptor binding affinity values predicted by this model are listed in Table 1.

**Table 2.** Summary statistics for predictive models,  $N = 32$

Model type	RR		PCR		PLS	
	$R^2_{c.v.}$	PRESS	$R^2_{c.v.}$	PRESS	$R^2_{c.v.}$	PRESS
TS	0.731	16.9	0.690	19.4	0.701	18.7
TS + TC	0.852	9.27	0.683	19.9	0.836	10.3
TS + TC + 3D	0.852	9.27	0.683	19.9	0.837	10.2
TS	0.731	16.9	0.690	19.4	0.701	18.7
TC	0.820	11.3	0.694	19.1	0.749	15.7
3D	0.508	30.8	0.523	29.9	0.419	36.4

## 5. Discussion

The objective of this paper was to develop QSARs for dibenzofurans using topostructural, topochemical, and geometrical parameters. Results in Table 2 show that for the individual classes of calculated molecular descriptors, the explained variance follows the pattern: 3D < TS < TC. This is a pattern supported by our earlier HiQSAR studies [7–12, 15, 37–39] where TC indices usually outperform the TS indices. It was interesting to see that the simple TS indices explained more variance in the *Ah* binding affinity as compared to the 3D indices. When one looks at the results of the HiQSAR models, the TS + TC combination gave a satisfactory QSAR with  $R^2_{c.v.} = 0.852$ . The addition of 3D indices to the set of independent variables did not make any improvement in model quality. Other authors [16] have used semi-empirical quantum chemical methods to calculate parameters for defining mutual similarity of toxicants including the set of dibenzofurans analyzed in this paper. In future we plan to add quantum chemical (semiempirical and *ab initio*) indices to the TS + TC + 3D indices to see how far the predictive capabilities of QSARs are enhanced by such additions. Such studies are in progress and will be reported subsequently.

## Acknowledgements

This is Contribution Number 330 from the Center for Water and the Environment of the Natural Resources Research Institute. Research reported in this paper was supported in part by Grant F49620-01-0098 from the United States Air Force and Cooperative Agreement U61/ATU572112-01 from the Agency for Toxic Substances and Disease Registry. The authors would also like to thank Brian D. Gute for technical assistance.

## References

1. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Hardman J.G., Limbird L.E., Gilman A.G., Eds., New York: McGraw-Hill, 2001.
2. Arcos J.C., Argus M.F., Wolf G., *Chemical Induction of Cancer*, vols. I–III, New York: Academic Press, 1968.
3. Safe S.H., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1986** 26 371.
4. Waller C.L., McKinney J.D., *J. Med. Chem.* **1992** 35 3660.
5. Wagener M., Sadowski J., Gasteiger J., *J. Am. Chem. Soc.* **1995** 117 7769.
6. Basak S.C., Gute B.D., Grunwald G.D., in *Quantitative Structure–Activity Relationships in Environmental Sciences VII*, Chen F., Schuurmann G., Eds., Pensacola (FL): SETAC Press, 1998, p. 245.
7. Basak S.C., Gute B.D., Grunwald G.D., *SAR QSAR Environ. Res.* **1999** 10 117.
8. Basak S.C., Mills D.R., Balaban A.T., Gute B.D., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2001** 41 671.
9. Basak S.C., Mills D., *SAR QSAR Environ. Res.* **2001** 12 481.

10. Basak S.C., Mills D., Gute B.D., Hawkins D.M., in *Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR) Models of Mutagens and Carcinogens*, Benigni R., Ed., Boca Raton, FL: CRC Press, 2003, p. 207.
11. Basak S.C., Gute B.D., Grunwald G.D., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1997** 37 651.
12. Basak S.C., Mills D., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2001** 41 692.
13. Basak S.C., Gute B.D., Ghatak S., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1999** 39 255.
14. Basak S.C., Gute B.D., Lucic B., Nikolic S., Trinajstic N., *Computers and Chemistry* **2000** 24 181.
15. Basak S.C., Balasubramanian K., Gute B.D., Mills D., Gorczynska A., Roszak S., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, accepted.
16. So S.S., Karplus M., *J. Med. Chem.* **1997** 40 4360.
17. Basak S.C., Harriss D.K., Magnuson V.R., POLLY, Version 2.3, Copyright of the University of Minnesota, 1988.
18. Filip P.A., Balaban T.S., Balaban A.T., *J. Math. Chem.* **1987** 1 61.
19. Basak S.C., Balaban A.T., Grunwald G.D., Gute B.D., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2000** 40 891.
20. Molconn-Z Version 3.50, Quincy, MA, 2000.
21. Wiener H., *J. Am. Chem. Soc.* **1947** 69 17.
22. Randic M., *J. Am. Chem. Soc.* **1975** 97 6609.
23. Kier L.B., Murray W.J., Randic M., Hall L.H., *J. Pharm. Sci.* **1976** 65 1226.
24. Kier L.B., Hall L.H., *Molecular Connectivity in Structure–Activity Analysis*, Letchworth, Hertfordshire (U.K.): Research Studies Press, 1986.
25. Bonchev D., Trinajstic N., *J. Chem. Phys.* **1977** 67 4517.
26. Ray S.K., Basak S.C., Raychaudhury C., Roy A.B., Ghosh J.J., *Indian J. Chem., Sect. B* **1981** 20 894.
27. Basak S.C., Magnuson V.R., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1983** 33 501.
28. Basak S.C., Roy A.B., Ghosh J.J., in *Proc. II Int. Conf. on Mathematical Modelling*, Rolla, Missouri: University of Missouri-Rolla, 1979.
29. Raychaudhury C., Ray S.K., Ghosh J.J., Roy A.B., Basak S.C., *J. Comput. Chem.* **1984** 5 581.
30. Roy A.B., Basak S.C., Harriss D.K., Magnuson V.R., in *Mathl. Modelling Sci. Tech.*, Avula X.J.R., Kalman R.E., Liapis A.I., Rodin E.Y., Eds., Oxford: Pergamon Press, 1984, p. 745.
31. Basak S.C., *Med. Sci. Res.* **1987** 15 605.
32. Basak S.C., Mills D., Hawkins D.M., El-Masri H.A., *SAR QSAR Environ. Res.* **2002** 13 649.
33. SAS/STAT User Guide, Release 6.03 Edition; SAS Institute Inc.: Cary, NC, 1988.
34. Hoerl A.E., Kennard R.W., *Technometrics* **1970** 8 27.
35. Massy W.F., *J. Am. Statistical Assoc.* **1965** 60 234.
36. Hoskuldsson A., *J. Chemometrics* **1995** 9 91.
37. Gute B.D., Basak S.C., *SAR QSAR Environ. Res.* **1997** 7 117.
38. Gute B.D., Grunwald G.D., Basak S.C., *SAR QSAR Environ. Res.* **1999** 10 1.
39. Basak S.C., Gute B.D., Grunwald G.D., in *Topological Indices and Related Descriptors in QSAR and QSPR*, Devillers J., Balaban A.T., Eds., Amsterdam: Gordon and Breach, 1999, p. 675.

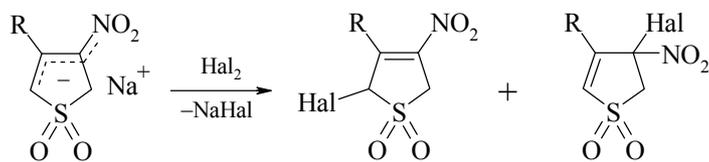
## Новые полифункциональные системы на основе нитросодержащих тиолен- и тиофен-1,1-диоксидов

Берестовицкая В.М., Ефремова И.Е.

Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена  
191186, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, 48

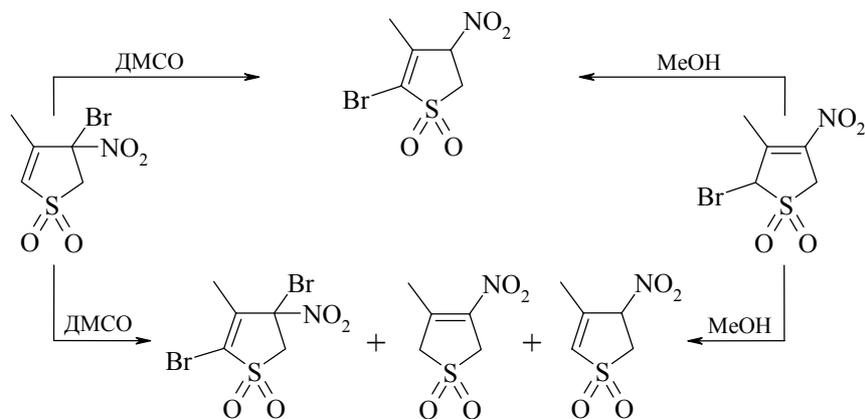
Тиолен-1,1-диоксид (сульфолен) и его замещенные относятся к числу легкодоступных, перспективных гетероциклических веществ, интересных в теоретическом и прикладном аспектах [1, 2]. Среди производных тиолен-1,1-диоксида найдены вещества, обладающие антиастматическими, противовоспалительными, фунгицидными, инсектицидными свойствами, а также аналоги некоторых природных соединений, в том числе антибиотики [3]. Особое место в ряду замещенных тиолен-1,1-диоксида принадлежит нитро-тиолен-1,1-диоксидам, которые являются высоко реакционноспособными синтонами при целенаправленном синтезе труднодоступных гетероциклических производных, а также оригинальными моделями при изучении ряда актуальных теоретических вопросов, таких как аллил-винильная изомеризация, оксим-нитронная таутомерия и др. [4]. Уникальные свойства нитро-тиолен-1,1-диоксидов еще ярче проявляются при введении в их молекулы атомов галогена, дополнительных нитрогрупп и сопряженных кратных связей.

Галогенпроизводные моно- и динитро-тиолен-1,1-диоксидов получены путем галогенирования соответствующих тиоленилнитронатов, содержащих при С(3)-атоме гетероцикла различные заместители [5, 6].



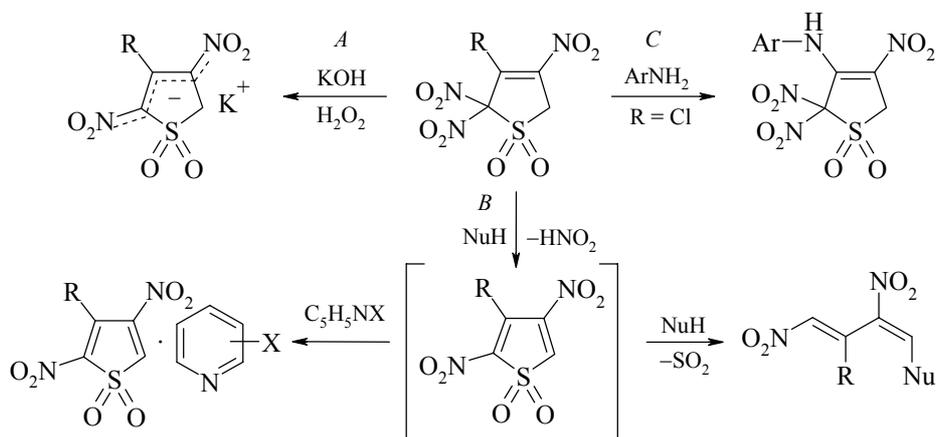
R = Me, Cl, морфолино, ариламино; Hal = Cl, Br, I

Сочетание в пятичленном ненасыщенном гетероцикле атома галогена, нитро- и сульфониальной групп обуславливает высокую лабильность моногалогеннитро-тиолен-1,1-диоксидов. Оказалось, что некоторые представители этого ряда способны в мягких условиях претерпевать каскад быстрых превращений, включающих галогено- и прототропные перегруппировки, завершающиеся образованием продуктов изомеризации и диспропорционирования [7]. В отличие от описанных в литературе примеров галогенотропных превращений, протекающих лишь в присутствии жестких оснований, перегруппировки бромнитро-тиолен-1,1-диоксидов происходят даже при их растворении в метаноле или ДМСО (см. ниже).



2,2,4-Тринитро-3-тиолен-1,1-диоксиды, синтезированные путем нитрования соответствующих нитротииолен-1,1-диоксидов [8–10], представляют собой оригинальные полинитрогетероциклы, гармонично сочетающие типичные свойства тринитрометильных соединений и тииолен-1,1-диоксидов.

Строение всех представителей ряда изучено спектральными методами с привлечением данных рентгеноструктурного анализа и квантово-химических расчетов. Специфика структуры тринитротииолендиоксидов обуславливает их высокую активность при взаимодействии с нуклеофилами. Они реагируют по трем конкурирующим направлениям, приводящим к образованию анионов 2,4-динитротииолен-1,1-диоксидов (путь *A*), 2,4-динитротииолен-1,1-диоксидов (путь *B*), а в случае, если при C(3) гетероцикла находится атом хлора, открывается возможность реакций  $S_NVin$  (путь *C*).

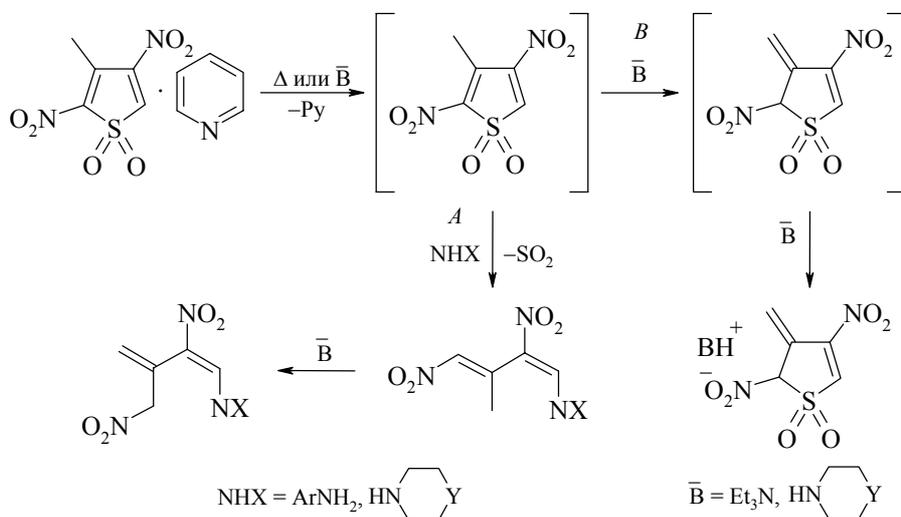


Предпочтительность путей трансформации, специфика и глубина превращений определяются характером заместителя R, природой нуклеофила, и существен-

но зависят от восстановительных свойств последнего. Нуклеофилы с низким потенциалом ионизации (гидроперекисный анион, третичные жирноароматические амины) взаимодействуют с тринитротиолен-1,1-диоксидами селективно по пути *A* и стабилизируют образующийся динитроанион в виде динитротиолен-1,1-диоксида или его солей [11, 12]. Под воздействием первичных ариламинов взаимодействие идет преимущественно по пути *B* с образованием сопряженных ариламинодинитробутадиенов или производных хиноксалина [9, 13, 14]. В случае хлорзамещенного тринитротиолендиоксида эти превращения опережают процесс  $S_NVin$  (путь *C*), что открывает путь синтеза ариламинотринитротиолен-1,1-диоксидов и позволяет получать бис(ариламино)-динитробутадиены [10].

Пиридин и его аналоги при взаимодействии с тринитротиолен-1,1-диоксидами направляют реакцию преимущественно по пути *B* и стабилизируют образующиеся при этом динитротиофен-1,1-диоксиды в виде устойчивых молекулярных комплексов [9, 15].

На примере комплекса 3-метил-2,4-динитротиофендиоксида с пиридином было показано, что это соединение в реакциях с аминами и диенофилами способно генерировать *in situ* высоко реакционноспособный синтон – 3-метил-2,4-динитротиофен-1,1-диоксид. Взаимодействие с аминами протекает по двум конкурирующим направлениям: *A*) нуклеофильное присоединение по динитродиеновой системе, сопровождающееся десульфонилением и приводящее к аминодинитробутадиенам, *B*) аллил-винильная изомеризация, завершающаяся синтезом аммонийных 4-метил-3-нитро-1,1-диоксо-2-тиоленил-5-нитронатов; предпочтительность пути реакции определяется основностью нуклеофила.

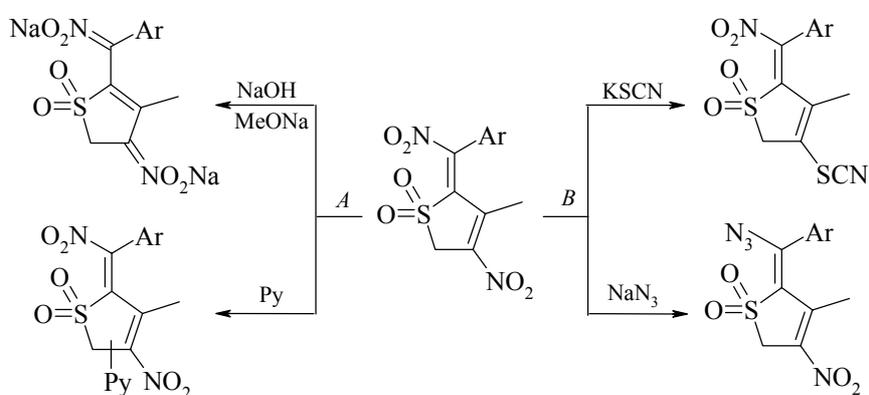


Низкоосновные ароматические амины присоединяются по диеновой системе 2,4-динитротиофендиоксида; образующиеся продукты  $Ad_N$  претерпевают десульфонилирование, приводящее к изомерным ариламинодинитробутадиенам. Высокоосновный триэтиламин способствует изомеризации высвобождающегося 2,4-динитротиофендиоксида в *экзо*-изомер, который выделяется в виде триэтиламмониевого

нитроната. Реакции рассматриваемого комплекса с протонсодержащими высокоосновными аминами (пиперидин, морфолин, пиперазин, N-метилпиперазин) объединяют оба вышеуказанных направления, вследствие чего образуются соответствующие аммонийные нитронаты, а также изомерные аминодинитробутadiены.

На примере реакций со стиролом и фенилацетиленом показана способность молекулярных комплексов 3-метил-2,4-динитротиофен-1,1-диоксида с пиридином и никотиновой кислотой вступать в реакции обратного диенового синтеза с образованием аддуктов *моно*- и *бис*-присоединения [16].

Динитробензилидентиолен-1,1-диоксиды, реакционная способность которых определяется 1,4-динитросульфдиеновой системой, включающей сопряженные *экзо*- и *эндо*-циклические кратные связи, получены нами нитрованием 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксидов тетраоксидом азота [17, 18].



Синтезированные динитробензилидентиолен-1,1-диоксиды являются стерически напряженными высокоэлектронодефицитными субстратами [18], способными вступать в реакции электронного переноса, нуклеофильного присоединения и винильного замещения. Выявлены основные факторы, влияющие на хемо- и региоселективность этих процессов. В частности, установлено, что взаимодействие с реагентами, характеризующимися относительно низким потенциалом ионизации, идет преимущественно по пути электронного переноса и приводит к образованию солей дианионов (в реакциях с  $\text{NaOH}$ ,  $\text{NaOCH}_3$ ) или молекулярных комплексов (в реакциях с пиридином, N,N-диметиланилином).

Понижение восстановительных свойств реагентов обуславливает предпочтительность нуклеофильной атаки по диеновой системе, при этом такие нуклеофилы как  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{KSCN}$  реагируют селективно по пути  $\text{S}_\text{N}\text{Vin}$ . На примере взаимодействия с додекантиолом и СН-кислотами (ацетилацетоном, динитрилом малоновой кислоты) показана возможность одновременного участия динитробензилидентиолен-1,1-диоксидов в двух конкурирующих процессах – электронного переноса и нуклеофильного реагирования ( $\text{Ad}_\text{N}$  или  $\text{S}_\text{N}\text{Vin}$ ).

В целом, в результате проведенного исследования нами разработаны оригинальные методы синтеза новых типов полифункциональных серусодержащих

гетероцикленов – галогенпроизводные моно- и динитротиолен-1,1-диоксидов, 2,2,4-тринитро-3-тиолен-1,1-диоксиды, динитробензилидентиолен-1,1-диоксиды и молекулярные комплексы динитротифендиоксида с пиридином и его аналогами. Особенности строения всех групп соединений охарактеризованы спектральными методами, геометрические параметры некоторых представителей синтезированных рядов установлены на основании данных рентгеноструктурного анализа.

Найдены общие закономерности химического поведения полученных производных нитротиолен- и нитротифен-1,1-диоксидов, обусловленные их высокой электрофильностью и пространственной перегрузкой, а также выявлены специфические свойства каждого типа полифункциональных систем. Показано, что наличие в сульфолоновом гетероцикле нескольких функциональных групп обуславливает разнообразие вариантов реагирования и обеспечивает возможность синтеза большого ассортимента продуктов линейной и гетероциклической структуры, в том числе и органических комплексных производных.

### Литература

1. Безменова Т.Э., *Химия тиолен-1,1-диоксидов*, Киев: Наукова Думка, 1981, с. 291.
2. Новицкая Н.Н., Толстикова Г.А. и др., *Органические соединения серы*, Рига, 1980, т. 2, с. 157.
3. Безменова Т.Э., *Физиологически активные вещества*, 1985, т. 17, с. 3.
4. Берестовицкая В.М., *ЖОХ* **2000** 70 (9) 1512.
5. Ефремова И.Е., Абзианидзе В.В., Берестовицкая В.М. и др., *ЖОХ* **2000** 70 (6) 1037.
6. Берестовицкая В.М., Литвинов И.А., Ефремова И.Е. и др., *ЖОХ* **2002** 72 (7) 1189.
7. Ефремова И.Е., Абзианидзе В.В., Берестовицкая В.М., *ХГС* **2002** (8) 1153.
8. Хлытин А.Л., Ефремова И.Е., Берестовицкая В.М. и др., *ЖОрХ* **1997** 33 (10) 1596.
9. Ефремова И.Е., Берестовицкая В.М., Лапшина Л.В. и др., *ЖОрХ* **1998** 34 (7) 1117.
10. Берестовицкая В.М., Ефремова И.Е., Лапшина Л.В. и др., *ЖОрХ* **1998** 34 (7) 1119.
11. Ефремова И.Е., Хлытин А.Л., Берестовицкая В.М., *ЖОрХ* **1996** 32 (1) 150.
12. Берестовицкая В.М., Ефремова И.Е., Хлытин А.Л. и др., *ЖОрХ* **1997** 33 (8) 1258.
13. Берестовицкая В.М., Ефремова И.Е., Хлытин А.Л. и др., *ЖОрХ* **2000** 36 (4) 592.
14. Хлытин А.Л., Ефремова И.Е., Берестовицкая В.М., *ЖОрХ* **1994** 30 (9) 1434.
15. Берестовицкая В.М., Ефремова И.Е., Хлытин А.Л. и др., *ЖОрХ* **1996** 32 (1) 152.
16. Лапшина Л.В., Ефремова И.Е., Берестовицкая В.М. и др., *ЖОрХ* **2000** 70 (6) 1039.
17. Ефремова И.Е., Бортников С.В., Берестовицкая В.М., *ЖОХ* **2001** 71 (6) 1047.
18. Берестовицкая В.М., Ефремова И.Е., Бортников С.В. и др., *ЖОрХ* **2002** 72 (12) 2035.

## Использование 3,2,1-бензооксаиазин-2,4-дионов в синтезе гетероциклических соединений

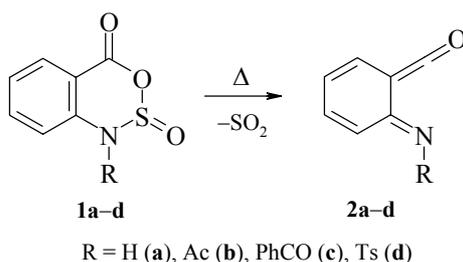
Боздырева К.С., Степанов Д.К., Масливец А.Н.

Пермский государственный университет  
614990, Пермь, ул. Букирева, 15

Интерес химиков к изучению функционально замещенных гетерокумуленов вызван их высокой реакционной способностью, позволяющей синтезировать разнообразные гетероциклические системы.

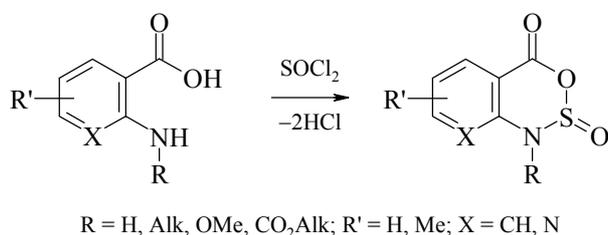
В настоящей работе предполагалось расширить потенциальную базу исследуемых объектов для генерирования функционально замещенных гетерокумуленов **2** (схема 1). С этой целью мы получили серию 3,2,1-бензооксаиазин-2,4-дионов **1a–d**, способных при десульфодиоксидировании генерировать N-незамещенные и N-ацилзамещенные имидоилкетены **2a–d** орто-азахиноидного типа.

Схема 1



Единственным известным методом построения 1,4-дигидро-3,2,1-бензооксаиазин-2,4-дионового цикла является реакция орто-аминозамещенных бензойных и пиридинкарбоновых кислот с хлористым тионилем [1–6]. Этим методом получены соединения **1a** [1–5] и **1e** (R = CH<sub>3</sub>), а так же их азааналог – 1,4-дигидропиридо[2,3-d][1,2,3]оксаиазин-2,4-дион [6] (схема 2).

Схема 2



В литературе описаны попытки "перехвата" имидоилкетенов, генерируемых путем десульфодиоксидирования таких бензооксатиазиндионов.

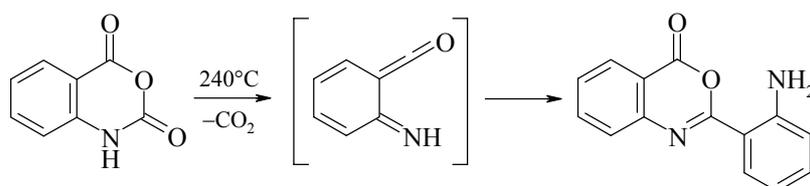
Так, реакция **1a** с замещенными 3,4-дигидроизохинолинами приводит к образованию смеси продуктов циклоприсоединения имидоилкетена по C=N связи изохинолинов и продуктов превращения первоначальных циклоаддуктов в ходе реакции [4, 5]. Аналогично протекают реакции **1a** с 3,4-дигидро- $\beta$ -карболином и 2-метокси-4,5-дигидро-3*H*-пирролином [5].

Азааналог бензооксатиазиндиона взаимодействует с  $\beta$ -кетозфирами по схеме, включающей генерирование имидоилкетена, ацилирующего кетозфиры по активированной CH<sub>2</sub>-группе с последующей циклизацией и образованием эфиров 2-замещенных 1,8-нафтиридин-3-карбоновых кислот [6]. Аналогичным образом реагирует **1a** с циклическими амидами, образуя продукты ацилирования по NH-группе с последующей циклизацией [4]. Соединения **1a** и **1e** в мягких условиях генерируют соответствующие имидоилкетены, вступающие в реакцию [4+1]циклоприсоединения с изонитрилами с образованием замещенных 2-имино-3-индолинов [7].

Мы синтезировали соединения **1b–d** ацилированием антраниловой кислоты ангидридами и галогенангидридами карбоновых кислот и *n*-толуолсульфохлоридом по методу Шоттен–Баумана [8] с последующим кипячением полученных *N*-ацилантраниловых кислот с небольшим избытком хлористого тионила в бензоле до полного растворения кислот. Полученные соединения в силу их нестабильности использованы в дальнейших превращениях без дополнительной очистки.

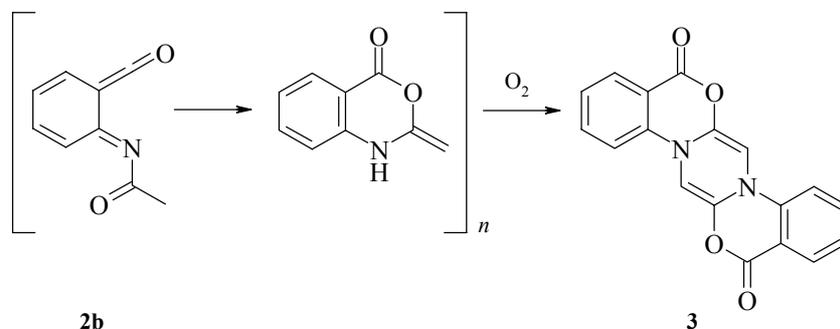
Известно, что оксааналог бензооксатиазиндионов – изатовый ангидрид при нагревании выше 240°C генерирует имидоилкетен, который димеризуется с образованием 2-*o*-аминофенил-4*H*-3,1-бензооксазин-4-она [9] (схема 3).

Схема 3



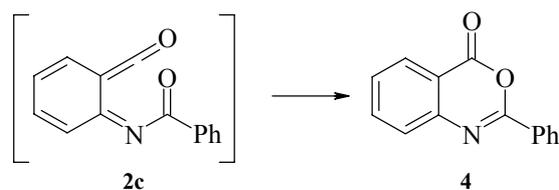
Наши попытки получения аналогичного продукта при десульфодиоксидировании соединения **1a** в отсутствие партнеров по взаимодействию привели лишь к образованию сложной смеси продуктов ди-, три-, тетра- и полимеризации разных типов. При десульфодиоксидировании **1b** был выделен 2,10-дигидро[3,1]бензооксазино[1,2-*a*]пиридазино[5,4-*a*][3,1]бензоксазин-2,10-дион **3** (схема 4), образующийся, по-видимому, вследствие окислительной димеризации в ходе реакции первоначального продукта внутримолекулярной циклизации генерируемого имидоилкетена **2b**.

Схема 4



Бензоилкетен **2c**, генерируемый десульфидоксидированием соединения **1c**, стабилизируется путем электроциклического замыкания цикла в 2-фенил-4*H*-3,1-бензооксазин-4-он **4** (схема 5).

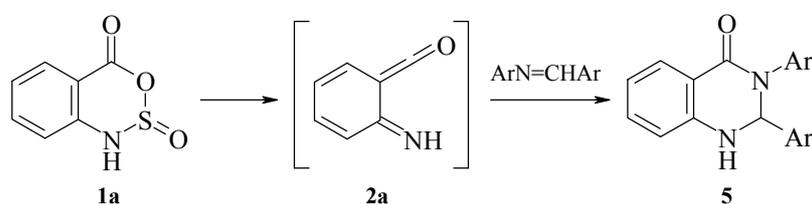
Схема 5



Попытки десульфидоксидирования соединения **1d** привели лишь к образованию *N*-(*n*-тозил)антралиновой кислоты, по-видимому, вследствие гидролиза исходного **1d** или образующегося из него кетенимина **2d**.

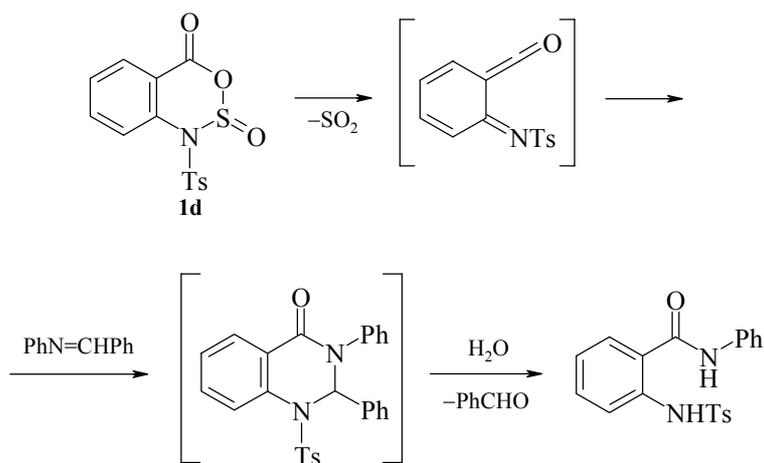
При взаимодействии соединения **1a** с основаниями Шиффа растворением реагентов в бензоле и выдерживании раствора при комнатной температуре в течение суток, с хорошим выходом образуются продукты [4+2]циклоприсоединения **2a** по связи C=N оснований Шиффа – 2,3-диарил-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-оны **5** (схема 6).

Схема 6



Однако при попытке проведения аналогичной реакции тозилного производного **1d** с основанием Шиффа (Ar = Ph) в аналогичных условиях, вместо ожидаемого продукта [4+2]циклоприсоединения **5** был выделен лишь продукт его гидролиза – анирид N-тозилантраиловой кислоты (схема 7).

Схема 7



Исследования возможности "перехвата" имидоилкетенов другими диенофилами (альдегидами, азинами, изоцианатами, карбодиимидами), а также моно- и бифункциональными реагентами продолжаются.

## Литература

1. Hurley L.H., Reck T., Thurston D.E., *et al.*, *Chem. Res. Toxicol.* **1988** 1 258.
2. Hermecz I., Vasvari-Debreczy L., Horvath A., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1987** 30 1543.
3. Suzuki M., Taketsury H., Nakatani T., *et al.*, Патент Японии 61 143 384; *Chem. Abstr.* **1984** 6 60941.
4. Rastogi S.N., Kansal V.K., Bhaduri A.P., *Indian J. Chem., Sect. B* **1983** 22 234.
5. Kametani T., Higa T., Chu Van Loc., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1976** 98 6186.
6. Zogvafof A.L., Mitsos C.A., Igglessi-Markopoulou O., *J. Org. Chem.* **2001** 66 4413.
7. Capuano L., Moersdorf P., Scheidt H., *Chem. Ber.* **1983** 116 741.
8. Вейганд-Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*, М.: Химия, 1969, с. 350.
9. Smalley R.K., Suschitzky H., *Tetrahedron Lett.* **1966** 3465.

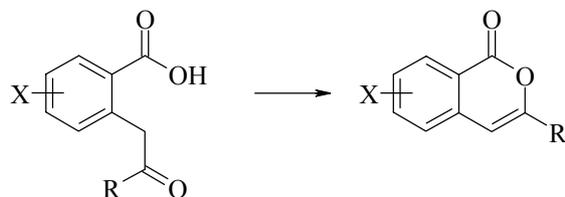
## Фуран в синтезе производных изохромона

Бутин А.В., Дмитриев А.С., Гутнов А.В., Абаев В.Т.

Кубанский государственный технологический университет  
350072, Краснодар, ул. Московская, 2

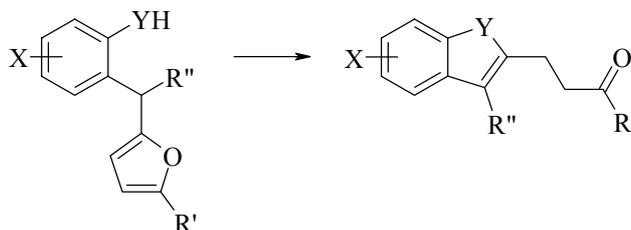
Изохромоновый фрагмент является составной частью природных соединений и синтетических веществ, обладающих различными видами биологической активности [1–3]. Основным путем синтеза изохромонов до сих пор является внутримолекулярная циклизация 2-(2-оксоэтил)бензойных кислот (схема 1). При этом карбонильная группа может быть генерирована различными путями [4–8].

Схема 1



Нами разработан общий подход к синтезу бензаннелированных гетероциклов на основе реакции рециклизации фуранового цикла в 2-замещенных бензилфуранах в кислых условиях. Эта реакция детальным образом была исследована на примере 2-гидроксибензилфуранов и 2-тозиламинобензилфуранов, рециклизация которых приводила, соответственно, к бензофуранам и индолам. В этих реакциях фурановый цикл выступал как источник карбонильной группы, участвующей в замыкании нового гетероцикла [9–10] (схема 2).

Схема 2

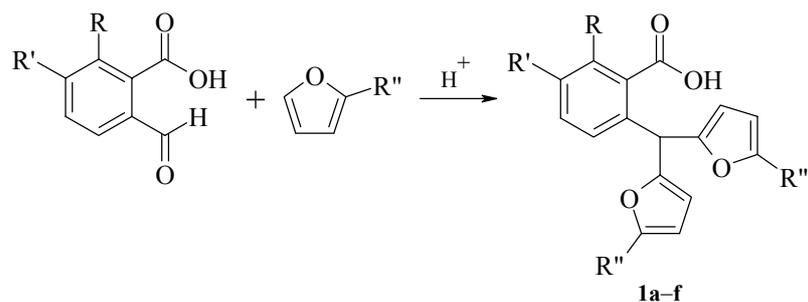


Этот же метод был применен для синтеза производных изохинолона [11].

Развивая указанную методологию, мы предлагаем новый подход к синтезу производных изохромона, о чем предварительно сообщалось [12]. Исходные 2-карбоксиярилбис(5-алкил-2-фурил)метаны **1a–f** были получены путем конден-

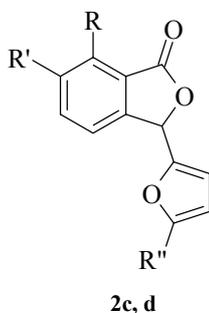
сации 2-формилбензойных кислот и 2-алкилфуранов в диоксане в присутствии каталитических количеств хлорной кислоты с выходом 60–70% (схема 3).

Схема 3



**a** R = R' = H, R'' = Me; **b** R = R' = H, R'' = Et; **c** R = R' = H, R'' = *t*-Bu;  
**d** R = H, R' = NO<sub>2</sub>, R'' = Me; **e** R = H, R' = NO<sub>2</sub>, R'' = Et; **f** R = R' = OMe, R'' = Me

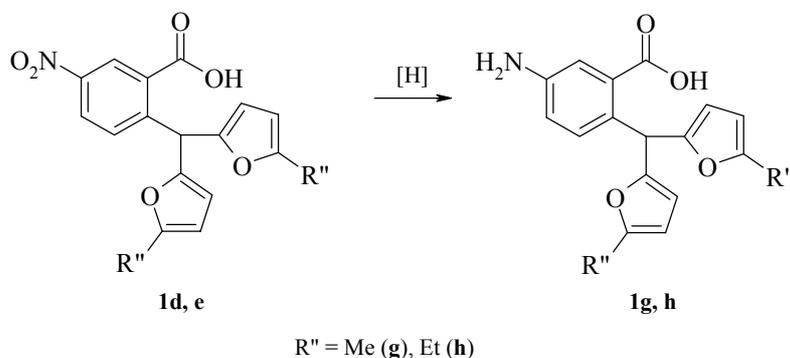
Проведение этой реакции в более мягких условиях, а именно при кипячении реагентов в бензоле в присутствии каталитических количеств TsOH приводит к смеси необходимого продукта и 2-фурилфталида **2**. На некоторых примерах фталиды были выделены и охарактеризованы.



**2c** R = R' = H, R'' = *t*-Bu; **2d** R = H, R' = NO<sub>2</sub>, R'' = Me

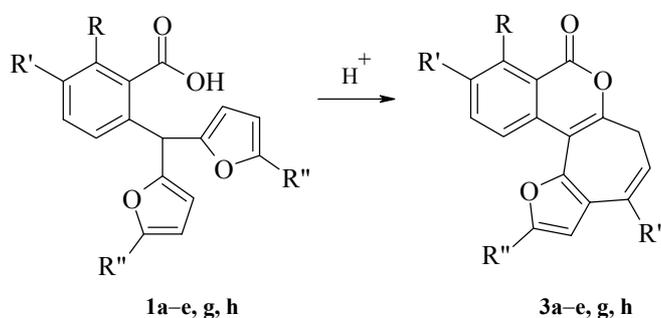
Восстановлением соединений **1d, e** либо железом в присутствии уксусной кислоты, либо гидразином в присутствии скелетного никеля были получены соответствующие амины **1g, h** с выходом до 80% (схема 4). Следует отметить, что восстановление гидразином в присутствии скелетного никеля облегчает выделение конечных продуктов.

Схема 4

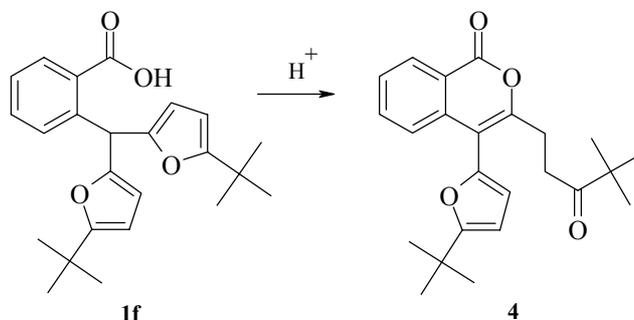


Нагреванием производных бензойной кислоты **1a, b, d–h** в безводном метаноле, насыщенном хлористым водородом получены соответствующие тетрациклические производные изохромона **3a, b, d–h** с выходом 60–70% (схема 5). Этого же результата можно достичь нагреванием исходных соединений в безводном растворе TsOH в бензоле.

Схема 5



Превращение соединений **1a, b, d–h** в тетрациклические производные изохромона **3a, b, d–h** проходит через рециклизацию фурана и последующую внутримолекулярную циклизацию по второму фурановому циклу. Ни в одном из случаев не удалось выделить промежуточный кетон **4**. Исключение составляет реакция рециклизации соединения **1c**, единственным продуктом которой является кетон **4** (схема 6). Вероятно, в данном случае стерические препятствия, возникающие за счет наличия *трет*-бутильного заместителя у карбонильной группы, исключают возможность протекания внутримолекулярной циклизации.



В заключении отметим, что нами разработан простой метод синтеза производных изохромона, основанный на доступном сырье. Синтезированные соединения интересны как с точки зрения изучения дальнейших их превращений, так и в плане исследования их биологической активности.

### Литература

1. Barry R.D., *Chem. Rev.* **1964** 64 229.
2. Houser F.M., Baghdanov V.M., *J. Org. Chem.* **1988** 53 4676.
3. Mali R.S., Babu K.N., *J. Org. Chem.* **1998** 63 2488.
4. Ohta S., Kamata Y., Inagaki T., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1993** 41 1188.
5. Larock R.C., Doty M.J., Han X., *J. Org. Chem.* **1999** 64 8770.
6. Murakami N., Shimoda H., *Chem. Pharm. Bull.* **1996** 44 1890.
7. Sakamoto T., Kondo Y., Yasuhara A., Yamanaka H., *Tetrahedron* **1991** 47 1877.
8. Wang L., Shen W., *Tetrahedron Lett.* **1998** 39 7625.
9. Butin A.V., Gutnov A.V., Abaev V.T., Krapivin G.D., *Molecules* **1999** 4 52.
10. Butin A.V., Stroganova T.A., Lodina I.V., Krapivin G.D., *Tetrahedron Lett.* **2001** 42 2031.
11. Абаев В.Т., Осипова А.А., Бутин А.В., *XГС* **2001** (6) 849.
12. Gutnov A.V., Abaev V.T., Butin A.V., Dmitriev A.S., *J. Org. Chem.* **2001** 66 8685.

## Сравнительное изучение гетероциклизации *o*-ацетилениларил- и *виц*-ацетиленилпиразолил-карбоновых и -гидроксамовых кислот

Василевский С.Ф.<sup>1</sup>, Мшвидобадзе Е.В.<sup>1</sup>, Найт Д.В.<sup>2</sup>

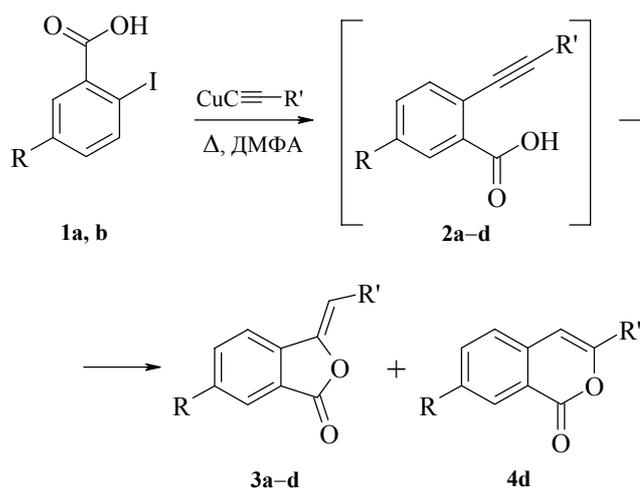
<sup>1</sup>Институт химической кинетики и горения Сибирского Отделения РАН  
630090, Новосибирск, ул. Институтская, 3

<sup>2</sup>Уэльский университет, Департамент Химии, Кардифф CF1 3TB, Англия

Синтез и изучение реакционной способности вицинально замещенных функциональных ацетилениларенов и -гетаренов, в особенности, изучение реакций гетероциклизации – актуальная и быстро развивающаяся область органической химии, позволяющая, в частности, осуществлять синтезы ранее труднодоступных конденсированных полиядерных гетероциклов [1, 2]. С другой стороны, такие гетероциклы очень перспективны в поиске новых биологически активных соединений [3].

Для получения конденсированных гетероциклов могут быть использованы ацетилениларены и -гетарены с вициальным расположением кратной связи и функциональной группы. Лучшим способом их получения является кросс-сочетание по Соногашира соответствующих арил(гетарил)галогенидов с терминальными ацетиленами [4, 5]. Кастро с сотрудниками показали, что конденсация *o*-галогенбензойных кислот **1a, b** с замещенными ацетилендами в ДМФА или пиридине приводит (схема 1) к 5-, а не 6-членным лактонам и только в случае *n*-пропилацетиленида дает смесь 3-*n*-бутилендфталида и 3-*n*-пропилизокумарина **4d** (соотношение 2 : 1) табл. 1 [6, 7].

Схема 1

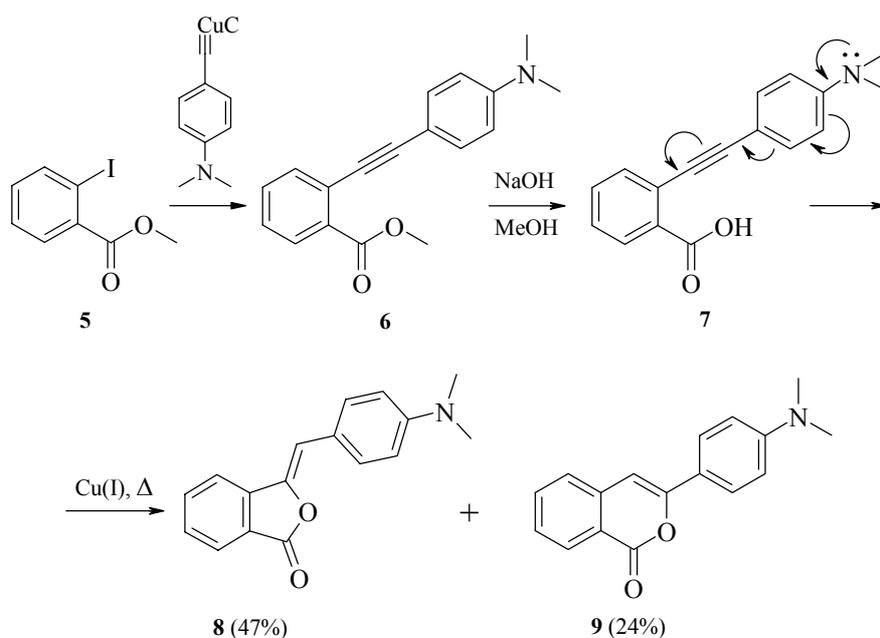


**Таблица 1.** Гетероциклизация ацетиленилбензойных кислот

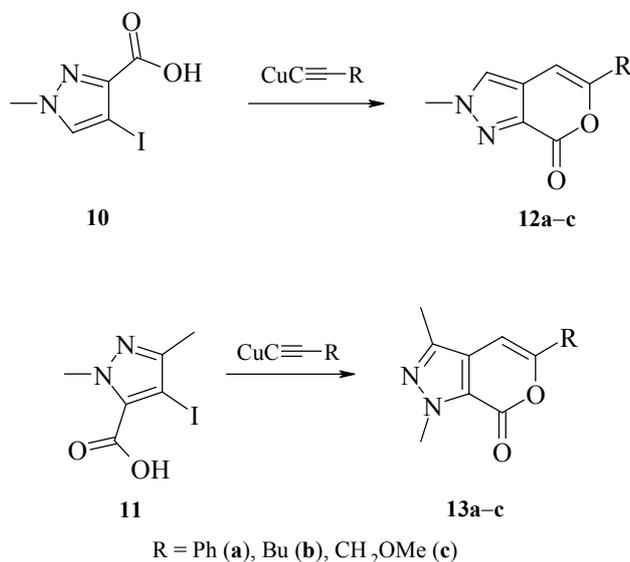
Исходные соединения (R)	R'	Выход, %		Литература
		3a-d	4	
<b>1a</b> (H)	Ph	<b>a</b> – 90	0	[6]
<b>1b</b> (Cl)	Ph	<b>b</b> – 70	0	[6]
<b>1a</b> (H)	COOEt	<b>c</b> – 40	0	[6]
<b>1a</b> (H)	<i>n</i> -Pr	<b>d</b> – 40	22	[6, 7]

Мы показали, что даже при гетероциклизации *o*-ацетиленилбензойной кислоты **7**, у которой +M – эффект заместителя (NMe<sub>2</sub>) вызывает поляризацию тройной связи, благоприятствуя циклизации в 6-членный изокумарин [8, 9], все же образуется смесь изокумарина **9** и фталида **8** с преобладанием последнего (схема 2).

Схема 2

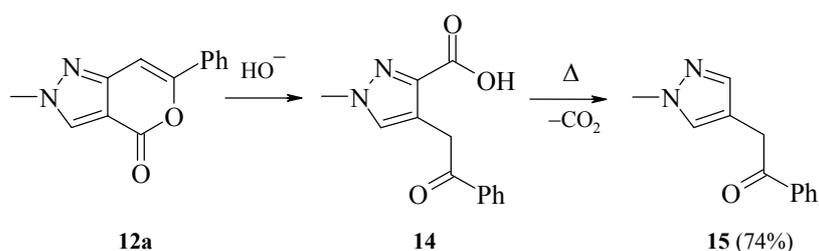


Проведенное нами изучение процессов взаимодействия всех возможных изомеров *вици*-иодо(ацетиленил)пиразол карбоновых кислот **10** и **11** [10, 11] в присутствии ацетиленидов меди, показало, что вне зависимости от внутренних (природа субстрата и заместителя при тройной связи) и внешних (температура, тип катализатора и растворителей) параметров, процесс гетероциклизации этих соединений приводит исключительно к 6-членным лактонам (пиранопиразолам) **12** и **13** с выходами 50–65% [10] (схема 3).



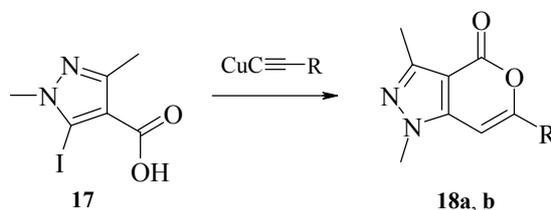
В спектрах ПМР соединений **12a** и **13b** наблюдается синглет протона пиранового цикла в области 5.97–6.77 м.д., что исключает структуру фталида.

Дополнительные подтверждения шестичленной структуры соединения получены при его гидролизе водной щелочью до кетокислоты **15**, которая была декарбоксилирована в 4-фенил-1-метилпиразол (схема 4) (выход 74%), неидентичный описанному в литературе [12] 1-метил-4-фенилацетилпиразолу **16**.



Кросс-сочетание 5-иод-кислоты **17** с *n*-пропил- и фенилацетиленидами меди в пиридине при 115°C (схема 5) также протекает с замыканием 6-членного δ-лактонного цикла и образованием соединений **18a, b** с выходами 66 и 79% соответственно [11].

Схема 5

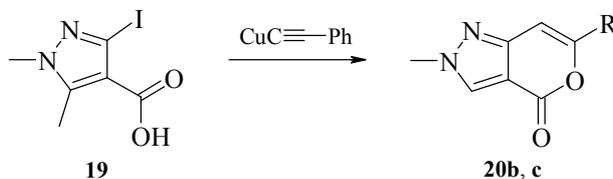


R = *n*-Pr (a), Ph (b)

Структура лактона **18a** подтверждается спектром ПМР, в котором, наряду с сигналами пропильной группы (для  $\alpha$ -CH<sub>2</sub> – триплет при 2.45 м.д.) и синглетами N- и C-метильных групп пиразольного кольца, присутствует синглет незамещенного протона кислородсодержащего кольца при 6.25 м.д. В спектре ПМР лактона **18b** имеется аналогичный синглет при 6.68 м.д. [10].

Наконец, изомерная 3-иод-1,5-диметилпиразол-4-карбоновая кислота **19** реагирует с фенил- и *n*-амилацетиленидом в пиридине при 115°C (схема 6) с образованием также  $\delta$ -лактонов **20b** и **20c** (66 и 67%).

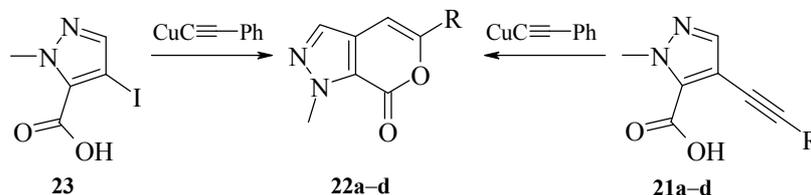
Схема 6



R = Ph (b), C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (c)

Строение пирано[4,3-*c*]пиразола **20c** подтверждается присутствием в его спектре ПМР синглета при 5.96 м.д., отвечающего протону пиранового цикла, и триплета при 2.37 м.д. группы  $\alpha$ -CH<sub>2</sub> алкильного заместителя. В спектре ПМР соединения **20b** протон пиранового цикла проявляется также в виде синглета при 6.95 м.д.

Схема 7

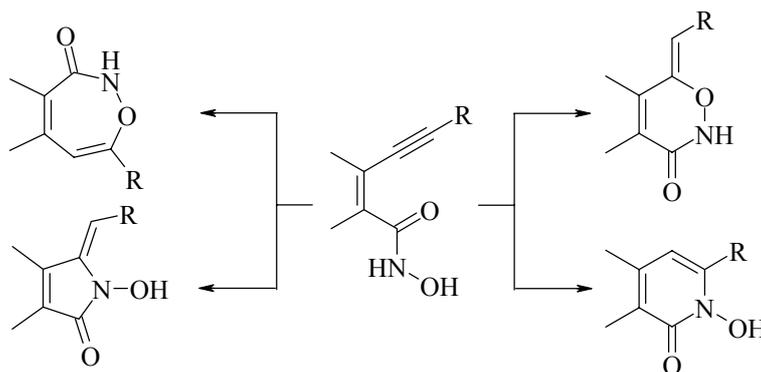


R = CH<sub>2</sub>OMe (a), CH<sub>2</sub>Mph (b), Ph (c), H (d)

Предположение о том, что кросс-сочетание карбоксиод-бензолов или -пиразолов представляет собой двухстадийный процесс, ранее не высказывалось [9]. Мы нашли, что 4-ацетиленил-1-метилпиразол-5-карбоновые кислоты **21a–d** (схема 7), независимо от строения ацетиленового заместителя, полностью реагируют в течение 20 мин в пиридине при 110–115°C в присутствии каталитических количеств  $\text{PhC}\equiv\text{CCu}$ , образуя пиранопиразолы **22a–d** с выходом 62–84%. Циклоконденсация кислоты **23** с  $\text{PhC}\equiv\text{CCu}$  в аналогичных условиях заканчивается только через 1–5 часов (выход 65%). Это доказывает, что лимитирующей стадией процесса является реакция ацетиленирования.

Нас заинтересовала возможность проведения аналогичных реакций циклизации с заменой карбоксигруппы на остаток гидроксамовой кислоты, поскольку *виц*-этиниларилигидроксамовые кислоты содержат два различных нуклеофильных центра в гидросиламиногруппе и  $\text{C}\equiv\text{C}$  связь, которая может быть центром атаки как N, так и O атомов. Можно было ожидать не менее 4-х направлений гетероциклизации (схема 8).

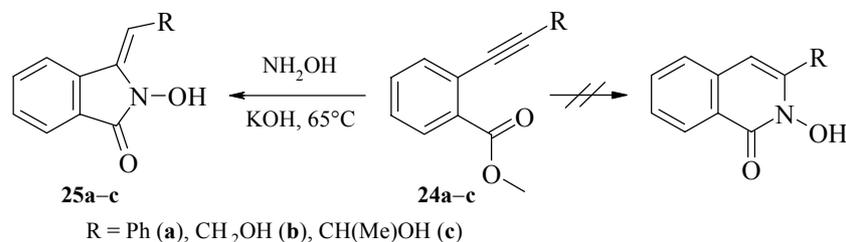
Схема 8

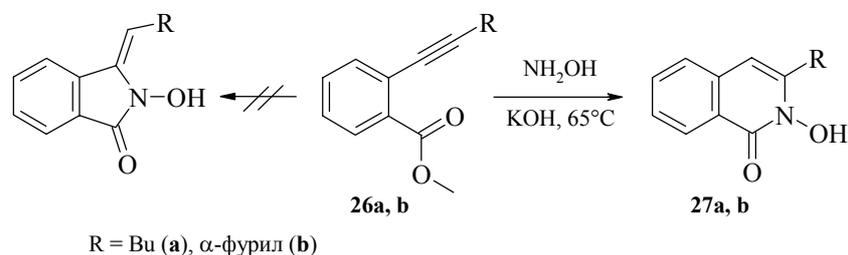


Изучение правил гетероциклизации *виц*-ацетиленарилигидроксамовых кислот и *виц*-ацетиленпиразолилгидроксамовых кислот показало некоторые различия и особенности этого процесса [13, 14].

Нагревание метиловых эфиров этинилбензойных кислот **24a–c** ( $\text{R} = \text{Ph}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}(\text{Me})\text{OH}$ ) с гидросиламином приводит (схема 9) к соответствующим изоиндононам **25a–c** (выход 60–65%).

Схема 9

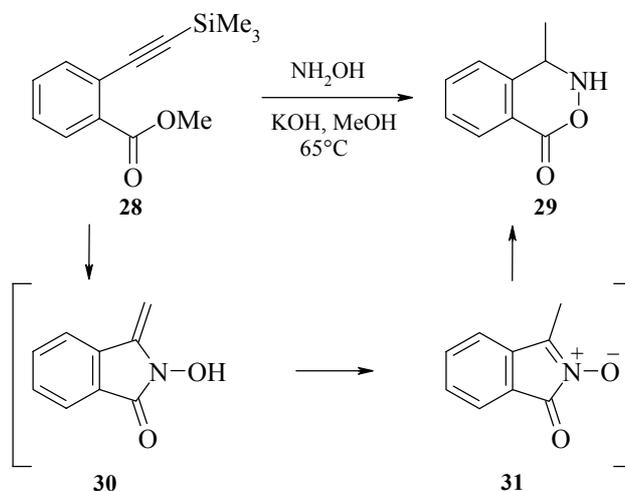




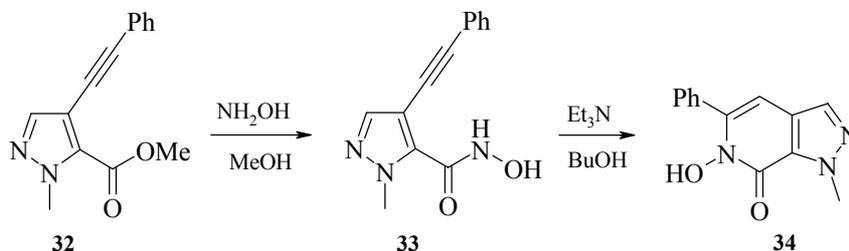
Их строения были доказаны методом РСА. С другой стороны, взаимодействие *n*-бутилэтинил- и фурилэтинилзамещенных эфиров **24d, e** с гидроксиламином в тех же условиях привело к производным изохинолона **26d, e** (выход 86 и 72%, соответственно) [14].

Неожиданно при аналогичной реакции силилированного алкина **28** (схема 10) в качестве единственного продукта был выделен бензоазинин **29** (64%), идентичный образцу, синтезированному по описанной методике из 2-ацетилбензойной кислоты [15, 16]. По всей вероятности первично образующийся десилилированный метилгидроксиизоиндалон **30** через стадию N-оксида метилизоиндалона **31** перегруппировывается в более устойчивый азинин **29**. Эти интересные результаты стимулировали нас изучить поведение *виц*-ацетиленилпиразолгидроксамовых кислот.

Схема 10



Гидроксамовая кислота **33** была получена кипячением метилового эфира **32** с избытком гидроксилamina в метаноле с выходом 90% (схема 11). Циклизация гидроксамовой кислоты **33** протекает при 4-х часовом нагревании в присутствии триэтиламина в бутаноле и приводит к N-гидроксипиразолоизохинолону **34** с выходом около 50% [14], что, вероятно, объясняется большей нуклеофильностью атома азота по сравнению с атомом кислорода.



Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 02-03-32265, № 02-03-32229), CRDF REC-008, грантом "Интеграция" СО РАН, АЦКП СО РАН № 00-03-40135.

### Литература

1. Vasilevsky S.F., Tretyakov E.V., *Liebigs Ann. Chem.* **1995** 775.
2. Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka M., *Heterocycles* **1988** 27 2225.
3. Vasilevsky S.F., Tretyakov E.V., Elguero J., *Adv. Heterocycl. Chem.* **2002** 82 1.
4. Sonogashiura K., Tohda Y., Hagihara N.A., *Tetrahedron Lett.* **1975** 50 4457.
5. Brandsma L., Vasilevsky S.F., Verkruijse H.D., *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Heidelberg: Springer-Verlag, 1998, p. 335.
6. Castro C.E., Gaughan E.G., Owsley D.C., *J. Org. Chem.* **1968** 31 4071.
7. Castro C.E., Halvin R., Hanwad V.K., *J. Chem. Soc.* **1969** 91 6464.
8. Василевский С.Ф., Синтез и свойства функциональнозамещенных ацетиленовых производных ароматических пятичленных азотистых гетероциклов, *Дисс. д-ра хим. наук*, Новосибирск: ИХКиГ, 1986.
9. Шварцберг М.С., Василевский С.Ф., Анисимова Т.В., Герасимов В.А., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1981** 1342.
10. Василевский С.Ф., Рубинштейн Е.М., Шварцберг М.С., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1978** 1175.
11. Василевский С.Ф., Герасимов В.А., Шварцберг М.С., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1981** 902.
12. Градберг И.И., Табак С.В., Боброва Н.Л. и др., *ХГС* **1965** 407.
13. Knight D.W., Lewis P.B.M., Malik A.K.M., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2002** 43 9187.
14. Vasilevsky S.F., Mshvidobadze E.V., Elguero J., *Heterocycles* **2002** 57 (12) 2255.
15. Gabriel S., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1883** 16 1995.
16. Sudoh Y., Jin Z.-T., Matsumura H., *J. Heterocycl. Chem.* **1982** 19 525.

## Синтез и биологическая активность $\beta$ -лактамов – ингибиторов протеаз

Вейнберг Г., Ворона М., Шестакова И.,  
Канепе И., Лукевиц Э.

*Институт органического синтеза  
Латвия LV 1006, Рига, ул. Айзкрауклес, 21*

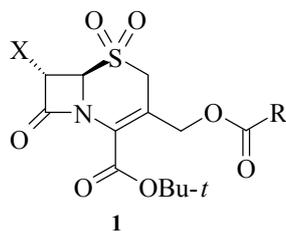
Со времени открытия пенициллина в 1929 г. и до середины 80-х годов интенсивное исследование  $\beta$ -лактамных антибиотиков и родственных им соединений было ориентировано на решение проблем, связанных с улучшением их антибактериальных свойств, основанных на специфическом ингибировании бактериальных энзимов: транспептидазы или  $\beta$ -лактамазы. Их закономерным результатом явилось создание большого числа эффективных препаратов.

Открытие специалистами Merck в 1986 г. в ряду структурных аналогов цефалоспориноидов ингибиторов эластазы [1] создало фармакологические перспективы для соединений, содержащих  $\beta$ -лактамное ядро. Этот фермент является представителем сериновых протеаз, непосредственно функционирующих в организме млекопитающих. Поэтому подавление его активности может быть использовано для лечения воспалительных, иммунологических, респираторных, сердечно-сосудистых, раковых и других заболеваний.

### 1. Ингибирование Свиной Панкреатической Эластазы (СПЭ)

Проведенные в нашей лаборатории исследования выявили противовоспалительные свойства у структурных аналогов цефалоспориноидов **1** модифицированных в положениях С(3) и С(7), проявляющих способность ингибировать СПЭ (таблица 1) и интенсифицировать секрецию NO-радикалов макрофагами [2, 3].

**Таблица 1.** Ингибирующие свойства аналогов цефалоспориноидов **1** в отношении СПЭ



X	R	IC <sub>50</sub> , $\mu$ M*
Cl	2-AcOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.25
OMe	2-AcOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.11
Cl	2-(2,6-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NH)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.18

Таблица 1. Продолжение

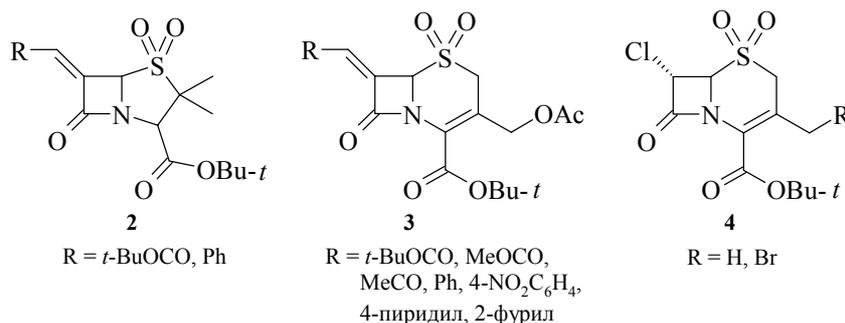
OMe	2-(2,6-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NH)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.11
Cl	BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	0.040
Cl	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	0.047
Cl	CH <sub>3</sub>	0.16**

\*Концентрации, снижающие активность СПЭ на 50%.

\*\*Известное вещество [1] синтезировано для сравнительной оценки ингибирующих свойств новых соединений.

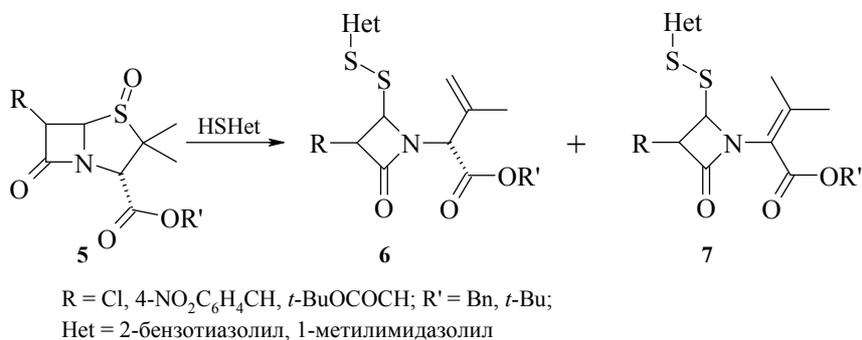
## 2. Цитотоксическая активность

Определяющая роль протеаз и особенно эластаз в метастазировании и пролиферации раковых клеток [4] свидетельствует о возможности использования ингибиторов этих энзимов в качестве противораковых веществ. Эта гипотеза нашла подтверждение в экспериментах *in vitro* и *in vivo* в случае производных сульфонов пенициллина и цефалоспорина 2–4 (таблица 2). Упомянутые соединения 2–4 стимулировали также интенсивную внутриклеточную генерацию NO-радикалов [5–7].



Более выраженные противораковые и NO генерирующие свойства были обнаружены у азетидинов 6–7, полученных (схема 1) расщеплением соответствующих сульфоксидов пенициллина 5 гетероциклическими тиолами [8].

Схема 1



Взаимодействие сульфоксидов пенициллина **5** с гетероциклическими тиолами протекает с образованием S-S-группы и отщеплением воды, в которую "уходят" кислород сульфоксида вместе с водородами гетероциклического тиола и одной из метильных групп пенициллина, превращаемой благодаря этому в =CH<sub>2</sub>-группу в структуре **6** или изомерную структуру в **7**.

**Таблица 2.** Противораковые свойства β-лактамосодержащих веществ [5–8]

Соединение			Концентрация (мкг/мл), приводящая к 50% гибели клеток			
№г	R	R'	HT-1080		MG-22A	
			TD <sub>50</sub> (CV) <sup>d</sup>	TD <sub>50</sub> (MTT) <sup>e</sup>	TD <sub>50</sub> (CV)	TD <sub>50</sub> (MTT)
<b>2</b>	( <i>t</i> -BuOCOCH=) <sup>a</sup>	<i>t</i> -Bu	0.5	< 0.5	5	5
<b>2</b>	(PhCH=) <sup>a</sup>	<i>t</i> -Bu	1.0	1.0	2.4	4.6
<b>3</b>	( <i>t</i> -BuOCOCH=) <sup>a</sup>	<i>t</i> -Bu	0.17	0.31	0.37	0.73
<b>3</b>	(4-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH=) <sup>a</sup>	<i>t</i> -Bu	< 1	< 1	0.3	0.3
<b>4</b>	H	<i>t</i> -Bu	6	2	6	6
<b>4</b>	Br	<i>t</i> -Bu	2.6	0.3	1.7	3.5
<b>5</b>	H <sup>b</sup>	Bh	3.5	7	6	10
<b>6</b>	H <sup>c</sup>	Bh	5	5	6	7
<b>6</b>	Cl <sup>c</sup>	Bh	4.5	4.0	6	7
<b>7</b>	( <i>t</i> -BuOCOCH=) <sup>a</sup>	Bh	0.25	0.26	0.5	0.47
<b>7</b>	(4-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH=) <sup>a</sup>	<i>t</i> -Bu	2.3	1.8	1.9	2.5

<sup>a</sup> Z-изомер; <sup>b</sup> Het = 2-бензотиазолил, <sup>c</sup> Het = 1-метилимидазолил, <sup>d</sup> CV-окрашивание, <sup>e</sup> MTT-окрашивание.

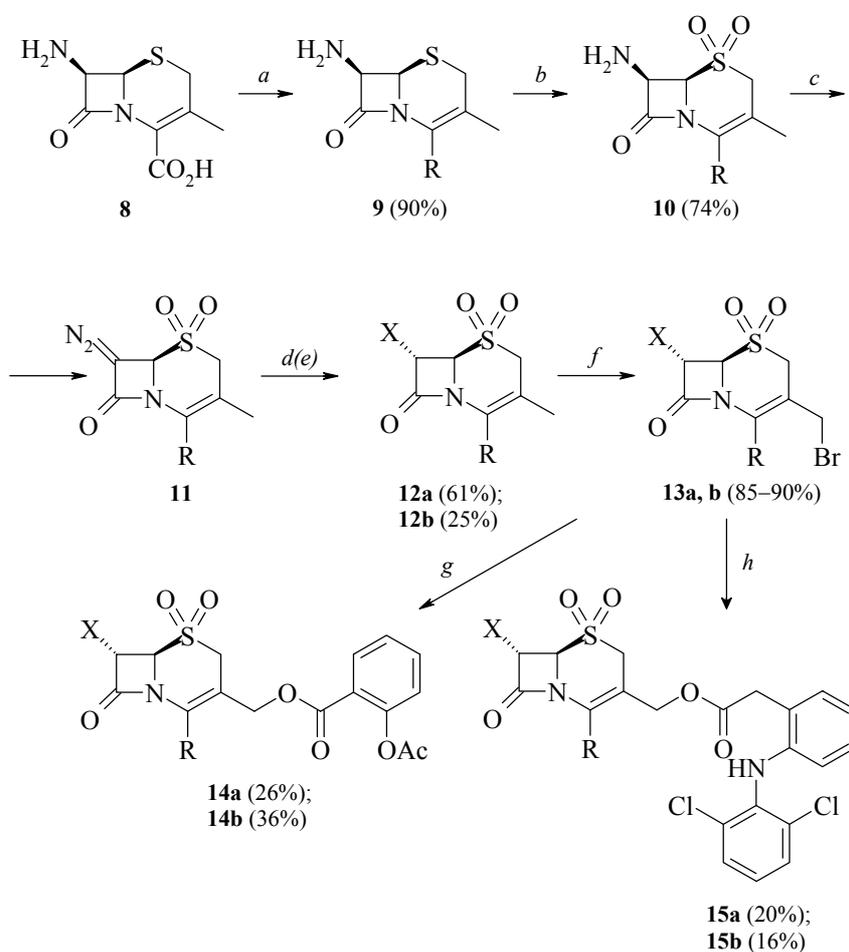
### 3. Цефалоспорины двойного действия (ЦДД)

Концепция ЦДД базируется на свойстве цефалоспорина выделять карбоновую или N-замещенную карбаминовою кислоту из 3-ацилосиметильного фрагмента после расщепления β-лактамного цикла. Прекурсоры такого типа были получены ковалентным связыванием цефалоспорина с антибактериальными (4-хинолон-3-карбоновые кислоты) или противораковыми (доксорубицин и т.д.) веществами.

Предпринятое нами исследование включало синтез и биологическое изучение противовоспалительных ЦДД, на основе сульфонов *трет*-бутиловых эфиров 7α-хлор- и 7α-метоксицефалоспороновых кислот (ингибиторы лейкоцитарной эластазы человека), ковалентно связанных с аспирином или диклофенаком (ингибиторы циклооксигеназы). Предполагалось, что такие молекулы будут обладать более выраженным противовоспалительным эффектом по сравнению с образующими их компонентами. Соединения **14**, **15** получены, исходя из доступной 7-АДЦК **8** (схема 2) и выделены в 7α-стереоизомерной форме. 7-Метоксицефалоспороанат **15b** получен в виде неразделимой смеси 7α- и 7β-изомеров в соотношении 3 : 1 [5].

Корректность структурного дизайна ЦДД **14** и **15** подтверждена контролируемым с помощью ВЭЖХ гидролитическим расщеплением в них  $\beta$ -лактамного цикла при 37°C и pH 7.3, сопровождаемым образованием аспирина и диклофенака. Добавление **14**, **15** в концентрациях 1–10 мкг/мл к активированным клеткам макрофагов привело к 2.5–3 кратной интенсификации генерирования последними NO-радикалов. В случае неактивированных макрофагов этот эффект не был столь выраженным. Полученные данные свидетельствуют о способности изученных веществ активировать противовоспалительные свойства макрофагов.

Схема 2



R = CO<sub>2</sub>Bu-*t*; **a** X=Cl, **b** X=OMe

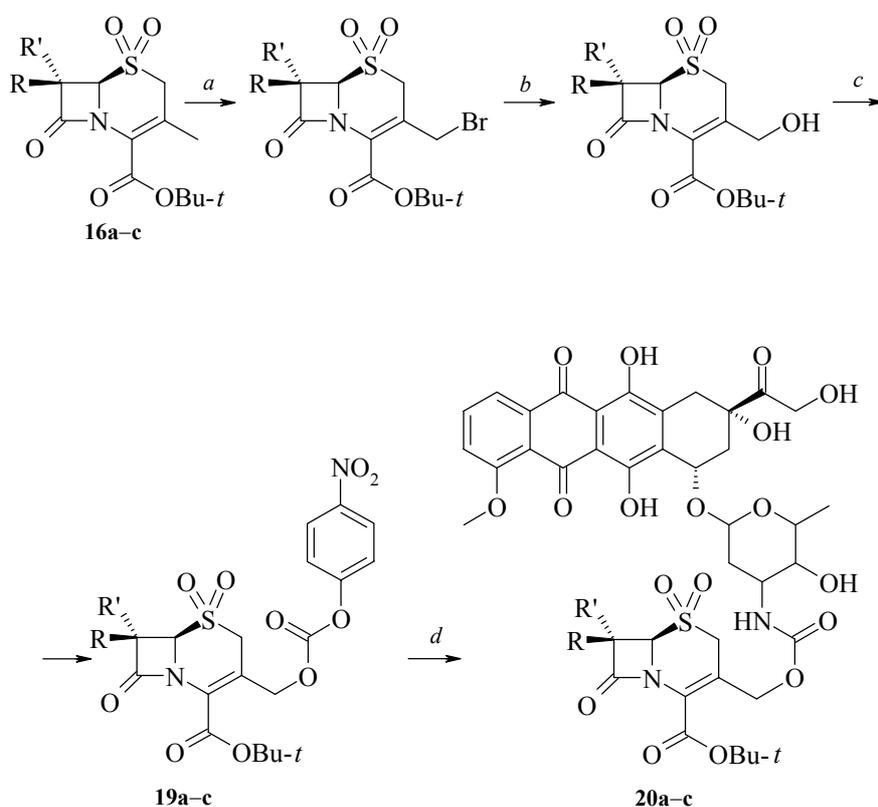
*a* - AcOBu-*t*, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O; *b* - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; *c* - *i*-PrONO; *d* - HCl; *e* - MeOH;

*f* - NBS, *h*  $\nu$ ; *g* - аспирин (Na соль); *h* - диклофенак (Na соль)

Направленный синтез ЦДД **20**, содержащих диклофенак, включал трансформацию исходного *трет*-бутилового эфира сульфона деацетоксицефалоспорина **16** в его 3-гидроксиметильный аналог **18**, превращение его в промежуточный карбонат **19** и конденсацию последнего с основанием доксорубина (схема 3).

Биологическое тестирование этих веществ выявило их более низкую кардиотоксичность по сравнению с доксорубином на фоне сопоставимой с последним противораковой активности *in vitro* и *in vivo*. Полученные данные подтвердили предложенный механизм действия ЦДД, предусматривающий участие протеазы в расщеплении  $\beta$ -лактамного цикла **20** и освобождении доксорубина.

Схема 3



**a** R = H, R' = Cl; **b** R+R' = *t*-BuOCOCH; **c** R+R' = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH  
*a* - NBS, hv; *b* - CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O; *c* - ClOCOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-*p*; *d* - доксорубин

## Литература

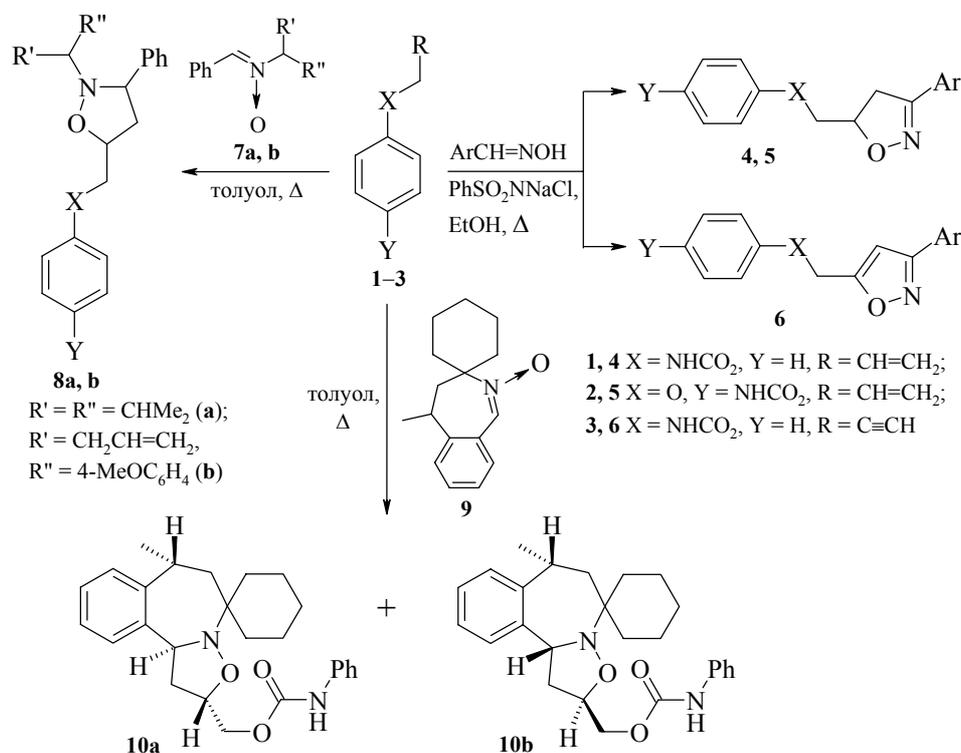
1. Doherty J.B., Ashe B.M., Argenbright L.W., *et al.*, *Nature* **1986** 322 192.
2. Veinberg G.A., Shestakova I., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997** 7 843.
3. Veinberg G., Vorona M., Grigan N., *et al.*, *Chem. Heterocycl. Comp.* **2000** 36 744.
4. Liotta L.A., Roo C.N., *Tumor Invasion and Methastasis. New Concepts in Neoplasma as Applied to Diagnostic Pathology*, Baltimore: Williams and Wilkins, 1986.
5. Veinberg G.A., Shestakova I., Grigan N., *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **1998** 33 755.
6. Veinberg G., Bokaldere R., Dikovskaya K., *et al.*, Latv. Patent 12 403, 1998.
7. Veinberg G., Vorona M., Shestakova I., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2000** 8 1033.
8. Veinberg G., Bokaldere R., Dikovskaya K., *et al.*, *Chem. Heterocycl. Comp.* **1998** 34 1266.

## Карбаматы и их производные в реакциях синтеза кислородсодержащих азгетероциклов

Великородов А.В.

Астраханский государственный университет  
414000, Астрахань, пл. Шаумяна, 1

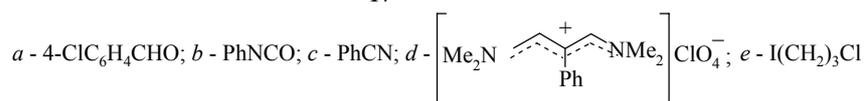
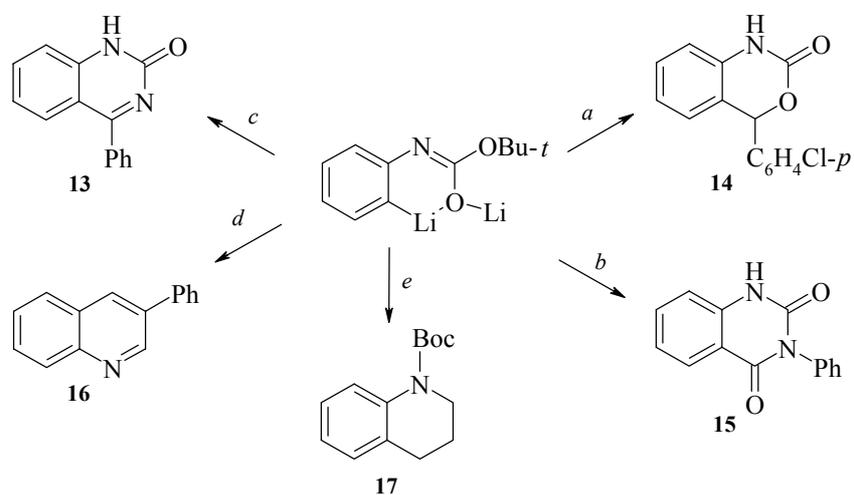
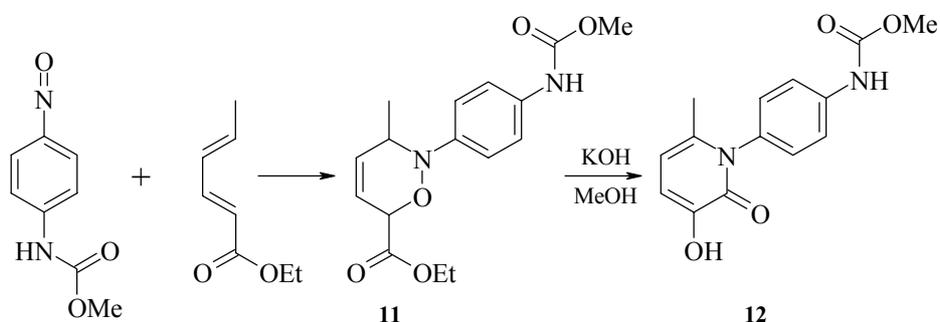
Карбаматы и их полифункциональные производные нашли широкое применение в синтезе разнообразных кислородсодержащих азгетероциклов, в том числе природных соединений. Основные методы синтеза азгетероциклов с использованием карбаматов основаны на реакциях циклоприсоединения и замыкания цикла.



Хорошо известны реакции [2+3]-циклоприсоединения, приводящие к модификации карбаматной функции в гетерилкарбаматную. Так, взаимодействием О-аллил- и О-пропаргил-N-фенилкарбаматов **1-3** с оксимами аренкарбальдегидов с донорными и акцепторными заместителями в ядре в присутствии  $\text{PhSO}_2\text{NNaCl}$

получены соответствующие 3,5-дизамещенные изоксазолины **4**, **5** и изоксазолы **6**, а взаимодействием **1** с нитронами **7a**, **b** получены изоксазолидины **8a**, **b**. 1,3-Диполярное циклоприсоединение аллил-N-фенилкарбамата **1** к N-оксиду 4,5-дигидро-5-метил-3*H*-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана] **9** протекает региоселективно и стереоспецифично с образованием двух стереоизомеров **10a**, **b**.

Реакции [2+4]-циклоприсоединения, происходящие с участием таких активных функций как еновых и азиdienовых группировок, нитрозогруппы, хинондииминной системы полифункциональных карбаматов, приводят к получению производных тетрагидрохиноксалина, 1,2-оксазина **11**, последние в свою очередь могут быть модифицированы в другие азаетероциклы, например производные 2-пиридона **12**.



Реакции замыкания цикла с участием карбаматной и других групп чрезвычайно многообразны. Среди превращений этого типа следует отметить гетероциклизации, протекающие за счет реакционноспособных заместителей в алкоксильной группе или с участием активного центра, расположенного по соседству с карбаматной функцией. Карбаматная группа – это амбидентный нуклеофил и в нейтральном растворе гетероциклизация идет по атому кислорода, а анион реагирует исключительно по атому азота. Синтетические возможности карбаматов в синтезе азаетероциклов существенно расширены благодаря внедрению в практику литий-производных карбаматов и использованию реакции *кросс*-сочетания. Это позволило разработать стратегию синтеза производных индола с кислородсодержащими заместителями в различных положениях бензольного кольца, осуществить синтез хиназолинонов **13**, 1,3-бензоксазинов **14**, хиназолиндиононов **15**, хинолинов **16**, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **17** и оксазолин-2-онов.

Таким образом, карбаматы являются ценными полупродуктами в синтезе различных кислородсодержащих азаетероциклов.

*Доклад сделан по материалам обзора, полный текст которого опубликован: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 36.*

## **Синтез гетероциклов каталитической внутримолекулярной циклизацией и карбонилированием ацетиленовых соединений**

Визер С.А., Ержанов К.Б.

*Институт химических наук им. А.Б. Бектурова  
480100, Казахстан, Алматы, ул. Ш. Велиханова, 106*

Реакции меж- и внутримолекулярной циклизации ацетиленовых соединений давно занимают достойное место в синтезе карбо- и гетероциклов разнообразного строения [1–6]. Здесь мы делаем попытку показать роль каталитических методов внутримолекулярной циклизации ацетиленовых соединений в создании моно- и полигетероциклических систем по данным, опубликованным за последние 30 лет, которые не нашли отражения в упомянутых обзорах и монографиях.

Показано, что при катализе внутримолекулярных реакций ацетиленовых аминов, амидов, эфиров, спиртов, кислот, кетонов и β-дикетонов переходными металлами (например, Pd<sup>0</sup> на угле), их солями [PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, HgCl<sub>2</sub>, Hg(OAc)<sub>2</sub>, Hg(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, AuCl<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O, NaAuCl<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, CuI, CuCl], окислами (HgO) и комплексами [Pd(OAc)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>/TPPTS (трифенилфосфинтрисульфат натрия)] с высокой регио- и стереоселективностью и хорошими выходами образуются неопределенные гетероциклические соединения: пирролы и пирролины, фураны, дигидрофураны и бензофураны, индолы и изоиндолы, изохинолины и изохинолиноны, ауроны, изокумарины и оксаиноны, лактамы и лактоны с разнообразными заместителями в различных положениях гетероциклов. Аналогично можно получить и более сложные гетерополициклические системы, характерные для природных алкалоидов.

Рассмотрены механизмы образования пирролов, изохинолинов, изоиндолов, тиазолопиримидинонов, индолов, бензофуранов и изокумаринов. Предполагается, что реакции протекают через образование металлалкиновых комплексов и далее путем внутримолекулярного нуклеофильного присоединения к ним гетероатомных фрагментов молекулы.

Карбонилирование неопределенных углеводородов, спиртов, органических галогенидов и других субстратов, катализируемое переходными металлами, их солями и органическими комплексами – широко применяемый метод синтеза новых карбонил-, карбоксил- и алкоксикарбонилсодержащих соединений. В данном докладе приводятся сведения, появившиеся в печати в последние 20 лет об образовании гетероциклов при карбонилировании ацетиленовых соединений.

Введение окиси углерода в каталитические реакции ацетиленовых соединений позволяет в одностадийном процессе получать разнообразные гетероциклы, несущие карбонильные, карбоксильные и алкоксикарбонильные заместители или содержащие эти фрагменты внутри циклов.

*Доклад сделан по материалам обзоров: "Образование гетероциклов при каталитическом карбонилировании ацетиленовых соединений" и "Синтез гетероциклов*

каталитической внутримолекулярной циклизацией ацетиленовых соединений", полные тексты которых опубликованы: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 63, с. 75.

## Литература

1. Фукс Р., Вийе Г.Г., в кн. *Химия ацетиленовых соединений*, под ред. Вийе Г.Г., М.: Химия, 1973, с. 326.
2. Вояковская Е.Е., Шильникова Л.Н., Кошмина Н.В., Первеев Ф.Я., в кн. *Реакционная способность и механизмы реакций органических соединений*, под ред. Фаворской Т.А., Темниковой Т.И., Изд-во Ленинградского университета, 1971, с. 97.
3. Viola A., Collins J.J., Filipp N., *Tetrahedron* **1981** 37 (22) 3765.
4. Patterson J.M., *Synthesis* **1976** (5) 281.
5. Караев С.Ф., Гараева Ш.В., Мамедов Ф.В., *Химия гетероатомных пропаргильных соединений*, М.: Химия, 1993.
6. Темкин О.Н., Шестаков Т.К., Трегер Ю.А., *Ацетилен. Химия. Механизмы реакций. Технология*, М.: Химия, 1991, с. 224.

# Aminoderivatives of benzothiazole/benzothiazole heterocycles as intermediates in the synthesis of novel therapeutic agents

Vicini P.\* , Geronikaki A.\*\* , Incerti M.\*

\**Dipartimento Farmaceutico, Università di Parma, Parco Area delle Scienze 27/a, Parma, 43100 Italy*

\*\**Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, Aristotle University of Thessaloniki, University Campus, Thessaloniki, 54124 Greece*

## Introduction

A thiazole nucleus is present in various molecules exhibiting biological activity, such as Vitamin B<sub>1</sub> [1], penicillin, althiomicyne [2], microkokine [3], and sulfothiazole [4]. Alkyl-(aryl)aminoacetyl derivatives of 2-amino- and substituted 2-amino benzothiazole derivatives have been found to exhibit local anesthetic activity [5–9]. Thiazole derivatives are known to exhibit the anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic activity [10, 11]. Thiabendazole and 2-(*p*-chlorophenyl) thiazole-4-acetic acid are widely used as anti-inflammatory drugs [12]. Niridazole [13] and some other thiazole derivatives have been repeatedly used as antifungine/antihelmintic drugs [14]. Meloxicam, for example, is a new NSAID with a thiazolyl group in its structure.

Benzo[*d*]isothiazole compounds derive from a fused bicyclic system and have been known for at least one century but until now have been explored insufficiently. Several kinds of biological activity have been claimed for 1,2-benzisothiazoles, but the claims are not always accompanied by supporting data [15, 16].

Due to the important biological activity of benzothiazole and benzisothiazole systems, we have recently explored the synthesis and biological properties of several novel aminobenzo[*d*]isothiazoles and aminobenzothiazole derivatives. A biological evaluation of various substituted derivatives revealed interesting antibacterial, antifungal, antiviral, anti-inflammatory, antidegenerative, antiaggregating, hypoglycemic and local anaesthetic properties [17–25].

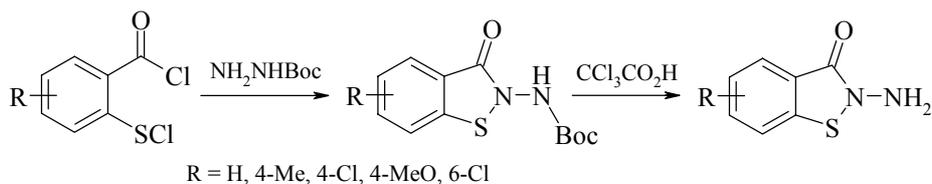
SAR (Structure–Activity Relationship) analysis suggests that the synthesis of new compounds can be achieved through the introduction (in particular, on the benzofused ring) of substituents with different electronic, steric, and lipophilic properties. In a search for synthesis of S,N-containing heterocycles, we have explored several reaction routes, involving ring closure procedures aiming at preparation of various amino intermediates as 'building blocks' for formation of target compounds.

## 1. Synthesis of 2-aminobenzothiazole [26, 27]

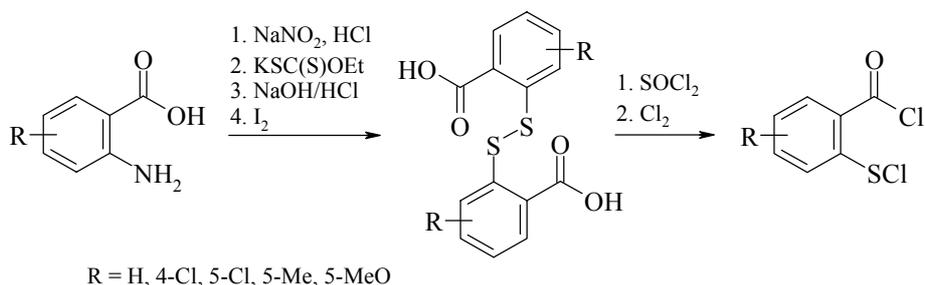
2-Aminobenzothiazole was prepared through the Hegershoff reaction of bromine with arylthiourea in chloroform, dichloroethane, chlorobenzene, and acetic acid.

## 2. Synthesis of 2-aminobenzo[*d*]isothiazolones [18]

Various benzo-substituted 2-aminobenzoisothiazolones were obtained from appropriate chlorocarbonylphenyl sulphenylchloride through cyclization with *t*-butylcarbazate (boc-hydrazide) followed by mild acid hydrolysis (trichloroacetic acid) to remove the boc protective group.

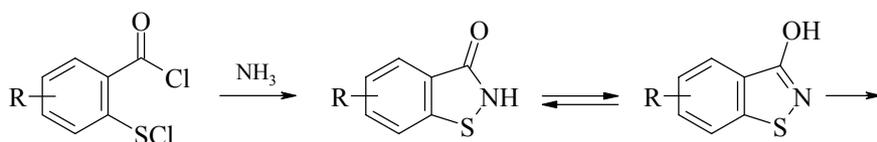


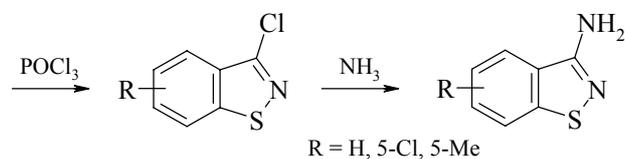
The synthetic pathway to key chlorocarbonylphenyl sulphenylchloride involves, according to Gialdi *et al.* [28] (Scheme below), diazotization of the amino group with a suitable 2-aminobenzoic acid followed by reaction with potassium ethyl xantogenate. Upon base hydrolysis, acidification with hydrochloric acid, and oxidation with iodine, ester intermediate is converted into 2,2'-dithiobis(benzoic acid). The acid dimer is treated with thionyl chloride and then with chlorine to produce desired chlorocarbonylphenyl sulphenylchloride.



## 3. Synthesis of 3-aminobenzo[*d*]isothiazoles [29]

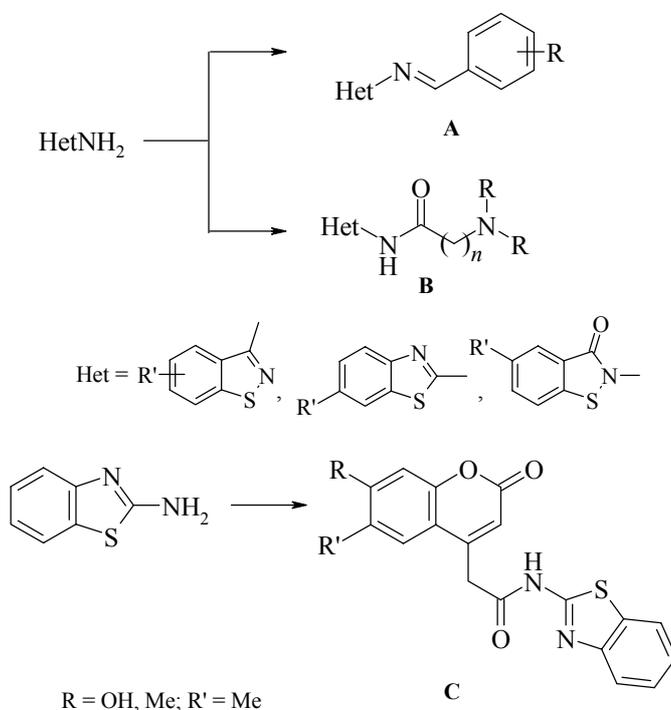
Benzo-substituted 3-aminobenzo[*d*]isothiazoles were obtained from appropriate chlorocarbonylphenyl sulphenylchloride upon cyclization with ammonia. Treatment of benzo[*d*]isothiazol-3-ones with phosphorous oxychloride produces corresponding 3-chlorobenzo[*d*]isothiazoles which, when heated with ammonia (in a sealed steel vessel), give 3-aminobenzo[*d*]isothiazoles.





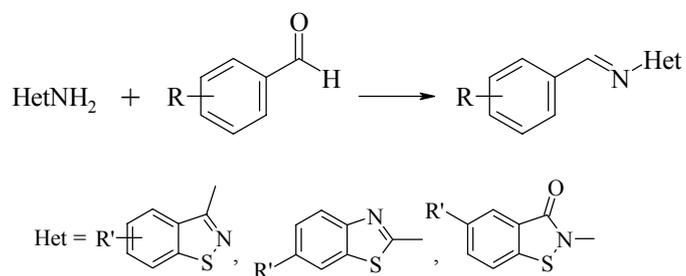
#### 4. Derivatives of new generation

In this communication, we report on a number of benzothiazol-2-yl-amino, benzisothiazol-2-yl- and 3-yl-amino derivatives (synthesized from aminobenzothiazole and isothiazole) and their biological evaluation.



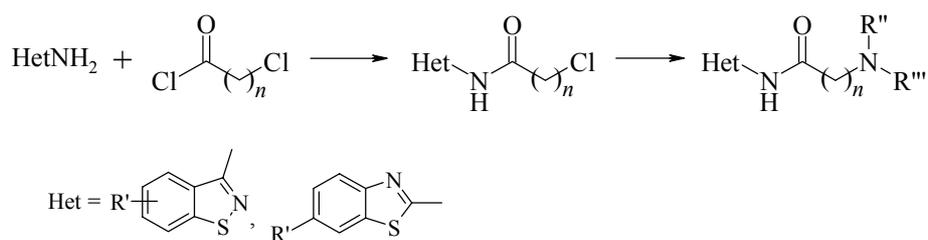
##### 4.1. Synthesis of benzothiazolyl and benzo[d]isothiazolyl azomethine derivatives (group A)

Refluxing benzothiazol-2-yl-amine with benzisothiazol-3-yl-amine (in ethanol or benzene, 3–6 h) with an appropriate amount of substituted benzaldehyde leads to formation of Schiff bases [24]. 2-Aminobenzothiazole reacts (in water–ethanol buffer solutions) with some benzaldehydes to produce target compounds.



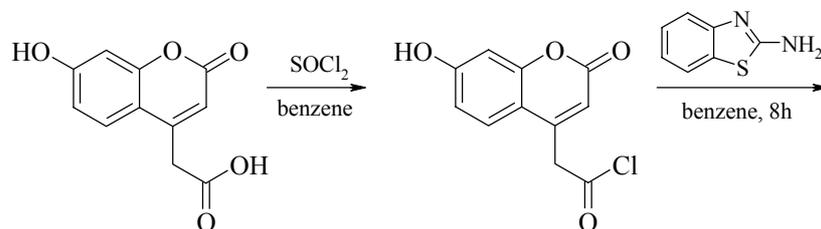
#### 4.2. Synthesis of 2-(N-substituted aminoacetamido)/3-(N-substituted aminopropionamido)benzothiazoles and benzo[d]isothiazoles (group B) [30]

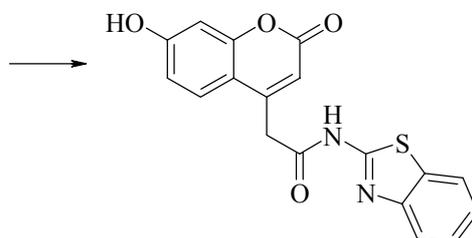
These compounds were synthesized by reaction of 2-chloroacetamido or 3-chloroacetamidobenzothiazoles in abs. ethanol with different secondary amines (dimethylamine, diethylamine, pyrrolidine, piperidine, morpholine or N-methyl piperazine) (reflux in a water bath for 12 h).



#### 4.3. Synthesis of benzothiazole-2-yl-aminocarbonylmethyl-7-hydroxycoumarins (group C)

These compounds were synthesized through reaction of coumarin acetic acid with thionyl chloride in benzene followed by condensation with appropriate aminobenzothiazole.





A number of thiazole and benzothiazole derivatives were designed, synthesized, and pharmacologically evaluated in a search for new anti-inflammatory, local anaesthetics, anxiolytics, anticonvulsants, and cognition enhancers. The *in vivo* anti-inflammatory effects of the synthesized amides (group **B**) with Schiff bases (group **A**) were assessed by using the functional model of carrageenin-induced mouse paw oedema. This model reliably predicts the anti-inflammatory efficacy of NSAIDs and, in the second phase, detects compounds that are anti-inflammatory agents through inhibition of prostaglandin amplification [31].

The local anaesthetic activity of alkylaminoacyl derivatives of 3-amino-1,2-benzothiazoles was assessed according to the reduction in the evoked nerve compound action potential produced in the isolated sciatic nerve of the frog.

The nootropic, neuroprotective, and anxiolytic effects were identified in new substances by standard methods commonly used for screening neuropsychotropic compounds [32]. The experiments were performed on outbred male white mice and rats. The substances were administered intraperitoneally 30 min prior to experiment in doses ranging between 4.4 and 39.0  $\mu\text{mol/kg}$ . The anxiolytic effect was evaluated in the conflict situation test, while the antihypoxic action was investigated in an altitude chamber.

## References

1. Williams R., *J. Am. Chem. Soc.* **1935** 57 229.
2. Meyer R., Meyer M., Bares D., Vincent E.J., *Thermochim. Acta* **1975** 11 211.
3. James M.N.G., Watson K.J., *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1966** 78 299.
4. Mgonzo R., *Ph.D Thesis*, Thessaolniki, 1998.
5. Bhargava P.N., Nair M.G.R., *J. Indian Chem. Soc.* **1957** 34 42.
6. Bhargava P.N., Singh P.R., *J. Indian Chem. Soc.* **1960** 34 241.
7. Bhargava P.N., Baliga B.T., *J. Indian Chem. Soc.* **1958** 35 807.
8. Bhargava P.N., Jose K.A., *J. Indian Chem. Soc.* **1960** 37 314.
9. Srivastava P.N., Srivastava P.K., *J. Indian Chem. Soc.* **1958** 35 807.
10. Klose N., Niebolla K., Schwartz K., Bottcher I., *Arch. Pharm.* **1983** 316 941.
11. Satsangi R.K., Zaidi S.M., Misra V.S., *Pharmacie* **1983** 38 341.
12. Foulkes D.M., *Nature (London)* **1969** 221 582.
13. Werbel L.M., Battaglia J.R., *J. Med. Chem.* **1971** 14 10.
14. Andreani A., Ramtaldii M., Locatelli A., Isetta A.M., *Eur. J. Med. Chem.* **1991** 26 335.
15. Vicini P., Mazza P., *Farmaco* **1989** 44 511.

16. Vicini P., Amoretti L., Chiavarini M., *et al.*, *Farmaco* **1990** 45 933; **1992** 47 265.
17. Vicini P., Amoretti L., Ballabeni V., *et al.*, *Eur J. Med. Chem.* **1995** 30 809.
18. Vicini P., Manotti C., Caretta A., *et al.*, *Arzneim.-Forsch. Drug Research* **1997** 47 1218.
19. Zani F., Vicini P., *Archiv. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1998** 331 219.
20. Vicini P., Amoretti L., Tognolini M., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2000** 8 2355.
21. Vicini P., Zani F., Cozzini P., *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **2002** 37 553.
22. Vicini P., Panico AM., Incerti M., *et al.*, *Farmaco* **2002** 57 671.
23. Vicini P., Geronikaki A., Incerti M., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, submitted.
24. Hadjipavlou-Litina D., Geronikaki A., *Drug Design Discovery* **1998** 15 199.
25. Cardile V., Panico AM., Geronikaki A., *et al.*, *Farmaco* **2002** 57 1009.
26. Hegerschoff, *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1901** 34 3130; **1903** 36 3121.
27. Hunter A., *et al.*, *J. Chem. Soc.* **1925** 127 2023.
28. Gialdi F., Ponci R., Baruffini A., *Farmaco, Ed. Sci.* **1959** 14 648.
29. Goleg J., Scrowston R.M., *J. Chem. Res. Miniprint* **1988** 1 326.
30. Vinegar R., Truax J.F., Selph S.L., *Fed. Proc.* **1976** 35 2447.
31. Hadjipavlou-Litina D., Geronikaki A., Sotiropoulou E., *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **1993** 79 355.
32. Voronina T.A. *et al.*, *Rukovodstvo po experimentalinomu izucheniju novih farmacologicheskikh soedinenii* (Handbook on Experimental Investigation of New Pharmacologically Active Compounds), Moscow: Meditsina, 2000, p. 126.

## 2-Гетарил-2-(тетрагидро-2-фуранилиден)ацетонитрилы – новые полифункциональные реагенты

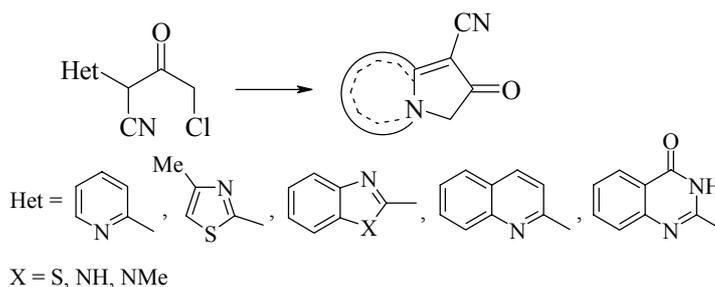
Воловенко Ю.М., Хиля О.В., Воловненко Т.А.

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко  
01033, Украина, Киев, ул. Владимирская, 64

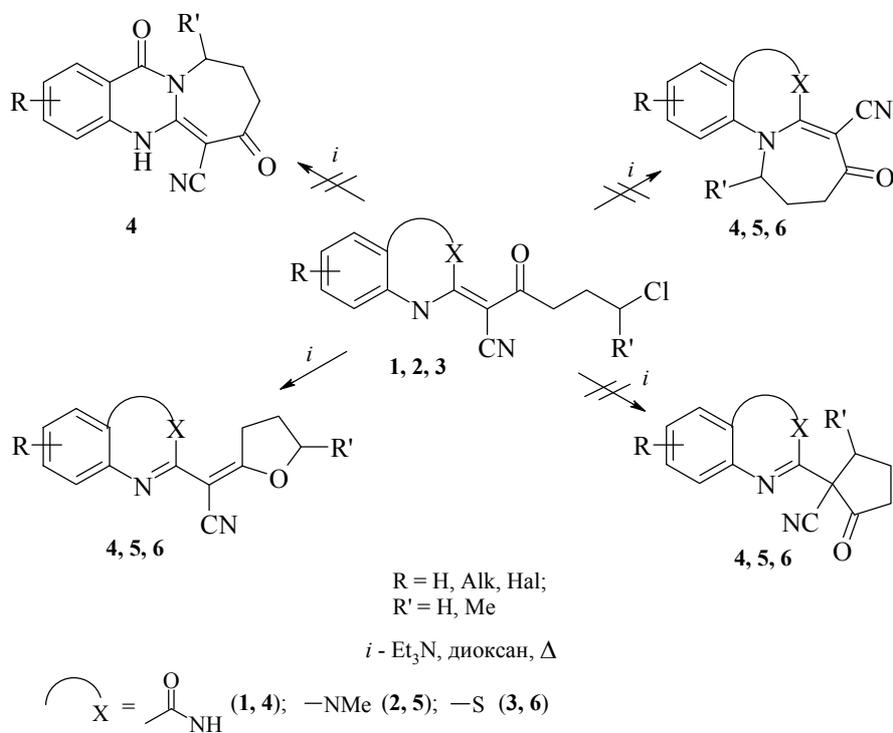
$\beta$ -Енаминонитрилы широко применяются в синтезе полифункциональных моноциклических и аннелированных азинов и азолов [1]. Ранее был описан метод синтеза  $\beta$ -енаминонитрилов нового типа – 2-гетарил-2-(пирролидинилиден)ацетонитрилов [2].

Нами получены новые кислородсодержащие аналоги подобных соединений –  $\beta$ -енолэферы с гетероциклическими заместителями.

3-Оксо-6-хлор-2-(2-гетарилиден)гексан- и гептаннитрилы **1**, **2**, **3** характеризуются наличием подвижного атома галогена и нескольких нуклеофильных центров: атома азота гетероцикла (два атома азота – для хиначолонового цикла), атом кислорода карбонильной группы ацильного фрагмента и C(2) ацетонитрильного фрагмента молекулы. Поэтому вполне естественно, что при нагревании этих веществ (лучше в присутствии триэтиламина) происходит внутримолекулярное алкилирование. Следует отметить, что при нагревании структурно подобных 2-(2-азагетарил)-3-оксо-4-бутиронитрилов в высококипящих органических растворителях [3] или при действии на них оснований ( $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Me}_2\text{NPh}$ ) [4–6] происходит внутримолекулярное алкилирование по атому азота гетероциклического фрагмента. В случае 3-оксо-4-хлор-2-(4-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиначололиден)бутиронитрила электрофильной атаке подвергается атом азота N(1) хиначолонового цикла [7].



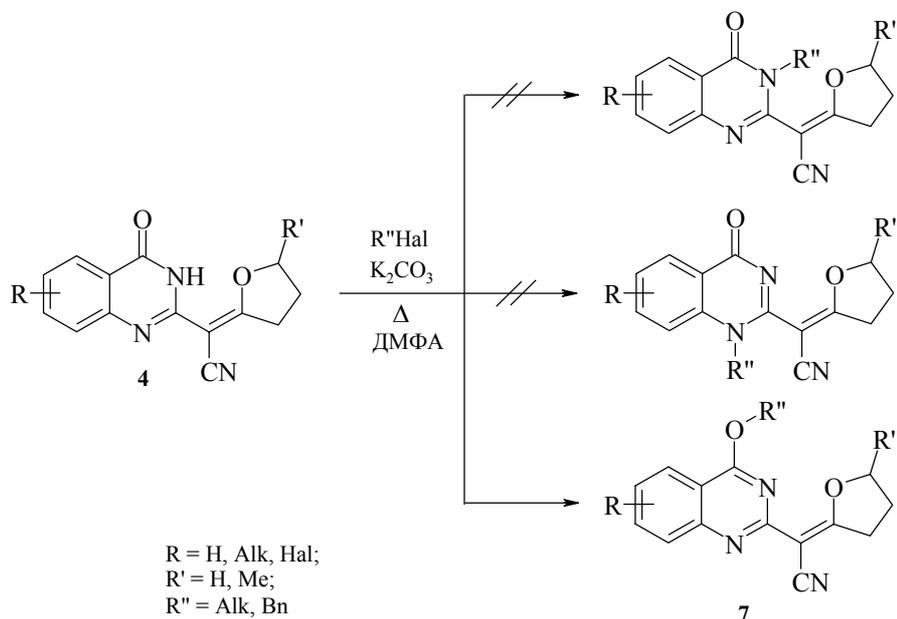
Из четырех выше названных нуклеофильных центров электрофильной атаке подвергается атом кислорода ацильного фрагмента молекулы с образованием соответствующих 2-гетарил-2-(тетрагидро-2-фуранилиден)ацетонитрилов **4**, **5**, **6**.



В спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **4–6** сигналы ароматических протонов наблюдаются в области 7.4–8.2 м.д., в слабом поле (10.9–11.3 м.д.) проявляется сигнал NH протона хиначолонового цикла, в области 2.2–4.7 м.д. – сигналы метиленовых групп тетрагидрофуранового цикла. В ИК спектрах полосы поглощения C=O и NH групп хиначолона наблюдаются в области 1680–1660  $cm^{-1}$  и 3350–3340  $cm^{-1}$  соответственно, сопряженная CN группа поглощает при 2215–2208  $cm^{-1}$ . По данным рентгеноструктурного анализа (РСА) молекулы соединений **5, 6** имеют преимущественно *E*-конфигурацию.

2-(4-Оксо-3,4-дигидро-2-хиначолинил)-2-(тетрагидро-2-уридилден)ацетонитрил **4**, благодаря их полифункциональности, имеют двойственную реакционную способность. Атака электрофильных агентов направлена на гетарильный фрагмент молекулы, а нуклеофильных – на тетрагидрофурановый. При действии алкил(бензил)галогенидов на растворы соединений **4** в диметилформамиде (ДМФА) в присутствии поташа происходит алкилирование по атому кислорода карбонильной группы хиначолинового цикла с образованием соединений **7**. Строение всех полученных соединений подтверждено физико-химическими методами анализа.

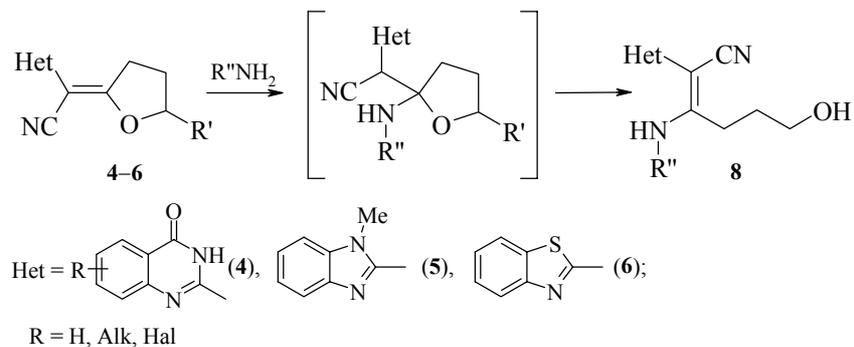
Известны немногочисленные реакции взаимодействия циклических енаминонитрилов и енолэфиров на основе малондинитрила [8, 9, 10].



Для ацетонитрилов **4**, **5**, **6** такие реакции не известны.

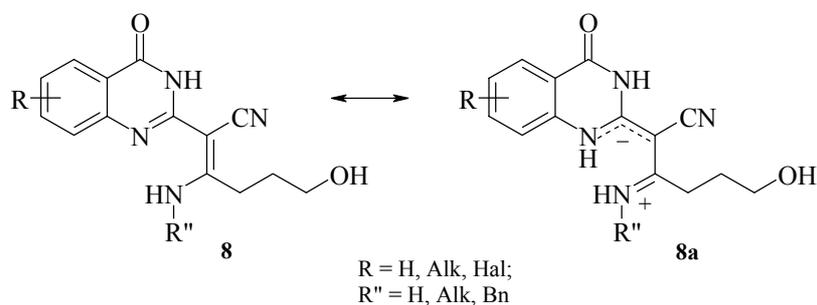
Взаимодействие соединений **4**, **5**, **6** с различными N-нуклеофилами происходит через промежуточное образование аддуктов Михаэля.

В случае действия аминов на ацетонитрилы **4**, **5**, **6** происходит раскрытие тетрагидрофуранового цикла приводящее к 3-амино-2-гетарил-6-гидрокси-2-гексанитрилам **8**.

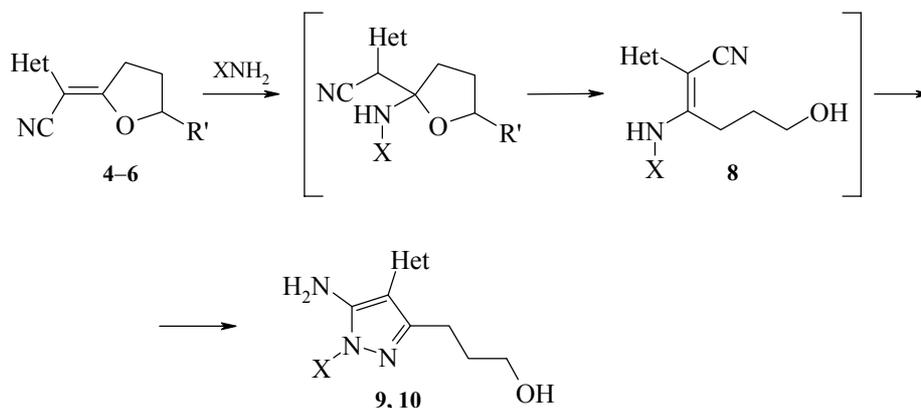


Структура соединений подтверждается данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и РСА. Спектры соединений **8** характеризуются наличием сигнала аминогруппы в области 11.7–12.3 м.д. и гидроксигруппы в области 4.5–4.8 м.д. в виде уширенного синглета или мультиплета.

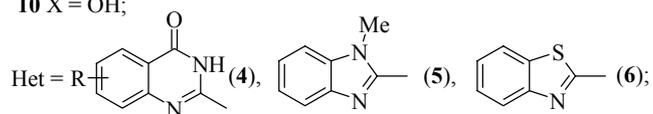
Из данных РСА следует, что в строение соединений **8** значительный вклад вносит цвиттерионная резонансная структура **8a**.



При использовании бинуклеофилов (гидразина, гидроксиламина) в реакции с ацетонитрилами **4**, **5**, **6** наблюдается рециклизация в 5-амино-4-гетарил-3-(3-гидроксипропил)-1-R-пиразолы **9** и -оксазолы **10**.



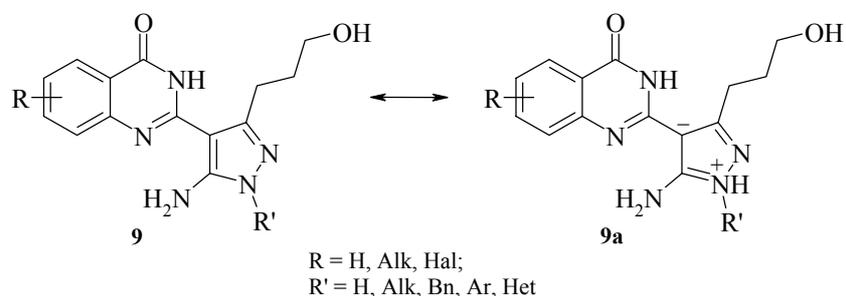
**9** X = NH<sub>2</sub>, AlkNH, BnNH, ArNH, HetNH;  
**10** X = OH;



R = H, Alk, Hal

Структура соединений подтверждается данными спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и рентгеноструктурным исследованием. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **9**, **10** в области 6.6–8.3 м.д. наблюдается синглет аминогруппы. Гидроксигруппа проявляется в виде уширенного синглета в области 4.9–5.9 м.д. или не фиксируется вообще вследствие обмена с водой.

По данным РСА в молекулах соединений **9** наблюдается такое перераспределение длин связей в пиразольном фрагменте, которое может быть объяснено вкладом цвиттерионной резонансной структуры **9a** в строение этих соединений.



Таким образом, как 2-гетарил-2-(тетрагидро-2-фуранилиден)ацетонитрилы **4**, **5**, **6**, так и продукты их превращений (2-(4-алкил(бензил)окси-2-хиназолинил)-2-(тетрагидро-2-фуранилиден)ацетонитрилы **7**, 3-амино-2-гетарил-6-гидрокси-2-гексанитрилы **8**, 5-амино-4-гетарил-3-(3-гидроксипропил)-1-R-пиразолы **9** и-оксазолы **10**), являясь полифункциональными соединениями, представляют значительный интерес для синтетической органической химии. Перспективным является исследование биологических свойств всех полученных соединений.

### Литература

1. Egian A.W., *Chem. Rev.* **1993** 93 1991.
2. Воловенко Ю.М., Твердохлебов А.В., *XTC* **2000** (11) 1565.
3. Бабичев Ф.С., Воловенко Ю.М., *XTC* **1976** (8) 1147.
4. Воловенко Ю.М., Шокол Т.В., Меркулов А.С., Бабичев Ф.С., *Укр. хим. журн.* **1993** 59 55.
5. Воловенко Ю.М., Воловненко Т.А., Твердохлебов А.В., *XTC* **2001** (8) 1101.
6. Воловенко Ю.М., Твердохлебов А.В., Воловненко Т.А., *XTC* **2001** (7) 952.
7. Volovenko Y.M., Resnyanskaya E.V., *Mendeleev Commun.* **2002** (3) 119.
8. Patzel M., Jurgen L., *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 1257.
9. Neidlein R., Li S., *J. Heterocycl. Chem.* **1996** 33 1943.
10. Neidlein R., Kramer W., Li S., *J. Heterocycl. Chem.* **1998** 35 161.

## Неожиданные трансформации 20-гидроксиэкдизона и его ацетонидов с образованием оксетанового цикла

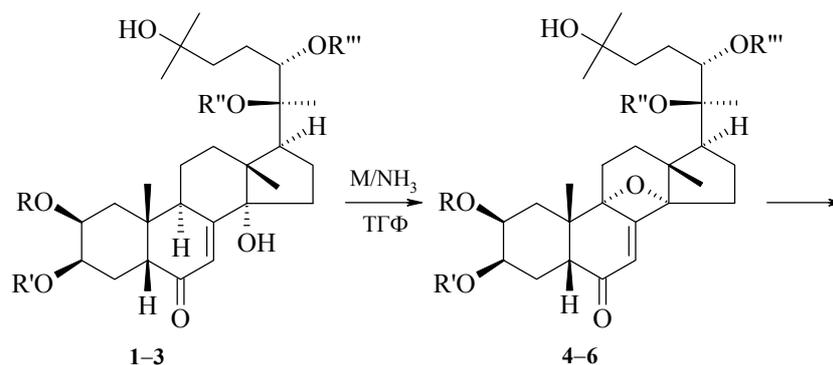
Галяутдинов И.В., Васькина Н.А., Одинокоев В.Н.

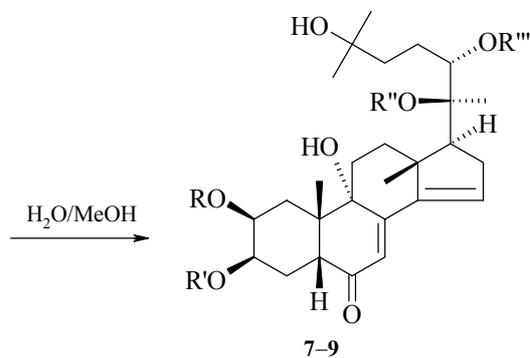
*Институт нефтехимии и катализа АН Республики Башкортостан  
и Уфимского Научного Центра РАН  
450075, Уфа, просп. Октября, 141*

Широко используемая для восстановления  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов реакция со щелочными металлами в жидком аммиаке [1] применяется также в синтезе браснолидов [2] при необходимости селективного восстановления двойной связи  $\Delta^7$ -6-кетогруппировки в стероидах [3]. Однако в ряду полигидроксилированных стероидов (экдистероидах) эта реакция не исследовалась.

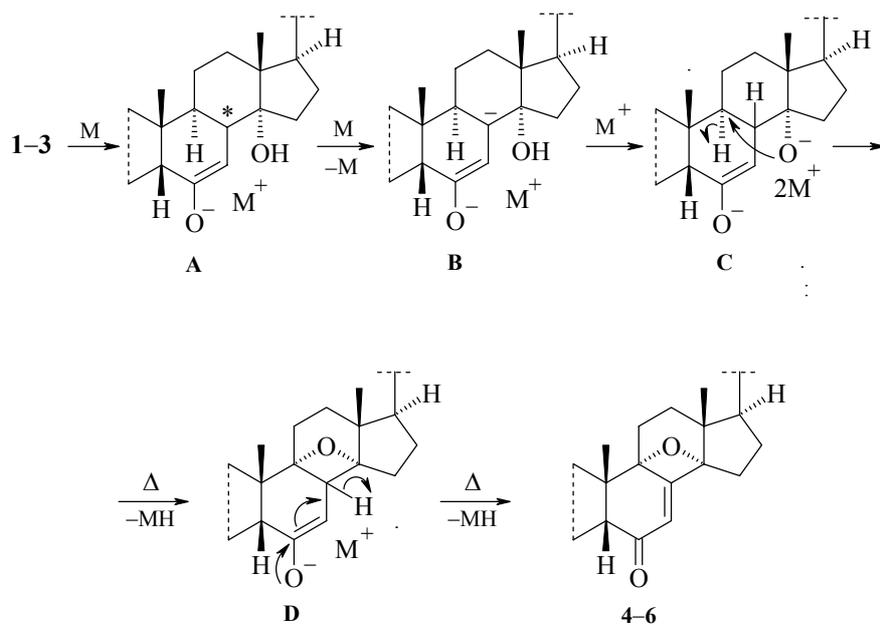
Нами обнаружено, что при взаимодействии 20-гидроксиэкдизона **1**, его 20,22-ацетонида **2** и 2,3;20,22-диацетонида **3** с растворами щелочных металлов в жидком аммиаке вместо ожидаемых продуктов восстановления  $\Delta^7$ -связи были выделены, соответственно, соединения **4–6** с оксетановым циклом как результат восстановительного дегидрирования с образованием эфирного мостика между С(9) и С(14). Образование 9,14-оксапроизводных **4–6** следует из слабопольного сдвига сигнала С(9) ( $\Delta\delta > 70$  м.д.) и его трансформации из дублета (в спектрах **1–3**) в синглет в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  (режим JMOD).

Предполагаемая схема наблюдаемых превращений экдистероидов **1–3** включает образование анион-радикала **A** (согласно [1, 3, 4]), далее присоединяется второй электрон (от металла) с переходом в карбанион **B**, который протонируется соседней  $14\alpha$ -гидроксильной группой (вместо аммиака, как происходит обычно [3]). В возникающем интермедиате **C** образуется кислородный мостик между С(14) и С(9) с отщеплением гидрида металла. Аналогичное превращение происходит с интермедиатом **D**, приводя к конечным продуктам **4–6**.





M = Li, Na; R, R', R'', R''' = H (1, 4, 7);  
 R, R' = H, R''+R''' = Me<sub>2</sub>C (2, 5, 8);  
 R+R', R''+R''' = Me<sub>2</sub>C (3, 6, 9)



Продолжительное выдерживание ( $\cong 10$  ч) оксетанов **4-6** в водном метаноле привело к раскрытию оксетанового цикла с образованием 9 $\alpha$ -гидроксистахистерона **7** и его ацетонидов **8, 9**. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C соединений **7-9** аналогичны, соответственно, спектрам стахистерона **В** и его ацетонидов за исключением сигнала С(9), который смещается в слабое поле ( $\Delta\delta \approx 35$  м.д.), трансформируясь из дублета в синглет.

Таким образом, при взаимодействии 20-гидроксиэкдизона и его производных со щелочными металлами в жидком аммиаке вместо характерного для  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов восстановления двойной связи происходит восстановительное дегидрирование с образованием кислородного мостика между атомами С(9) и С(14) (оксетанового цикла), обусловленное участием в процессе 14 $\alpha$ -гидроксильной группы экдистероидов.

### Литература

1. Caine D., in *Organic Reactions*, Dauben W.G., Ed., New York: Wiley, 1976, vol. 23, p. 1.
2. Хрипач В.А., Жабинский В.Н., Ольховик В.К. и др., *ЖОрХ* **1994** 30 (11) 1650.
3. Dryden Jr.H.L., in *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Fried G., Edwards J.A., Eds., New York: Van Nostrand, 1972, vol. 1, p. 1.
4. Stork G., Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1961** 83 2783.

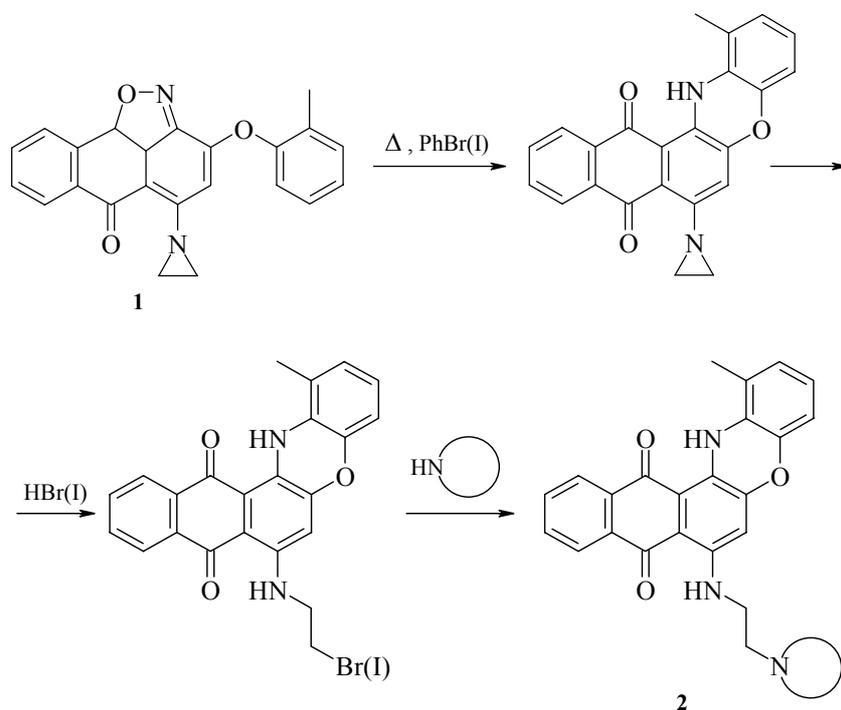
## Способы функционализации производных антрахинона аминоалкиламинами

Горностаев Л.М., Лаврикова Т.И., Арнольд Е.В., Подвязный О.В.

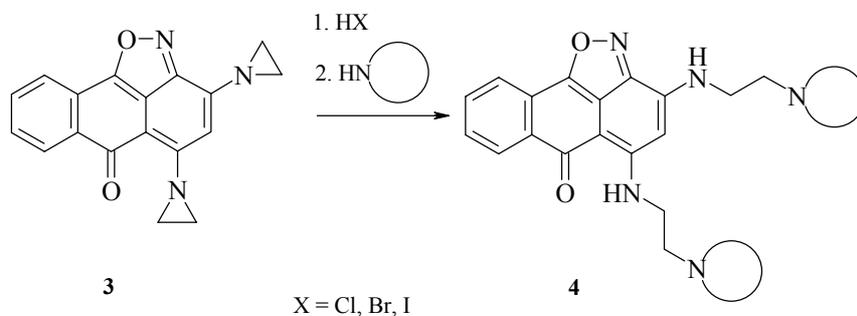
Красноярский государственный педагогический университет  
660049, Красноярск, ул. Лебедевой, 89

Известно, что некоторые природные и синтетические антрахиноны и их гетероциклические производные обладают противоопухолевой активностью [1]. Важной структурной особенностью, характерной для многих противоопухолевых агентов этого ряда, является наличие группы  $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1\text{R}^2$ , что обуславливает их способность интеркалировать в ДНК. В этой связи актуальным является поиск эффективных путей функционализации производных антрахинона аминоалкиламинами. Нами разработаны два способа такой функционализации, в первом случае синтонами являются азиридинопроизводные [2], во втором – алканоланоинопроизводные [2, 3].

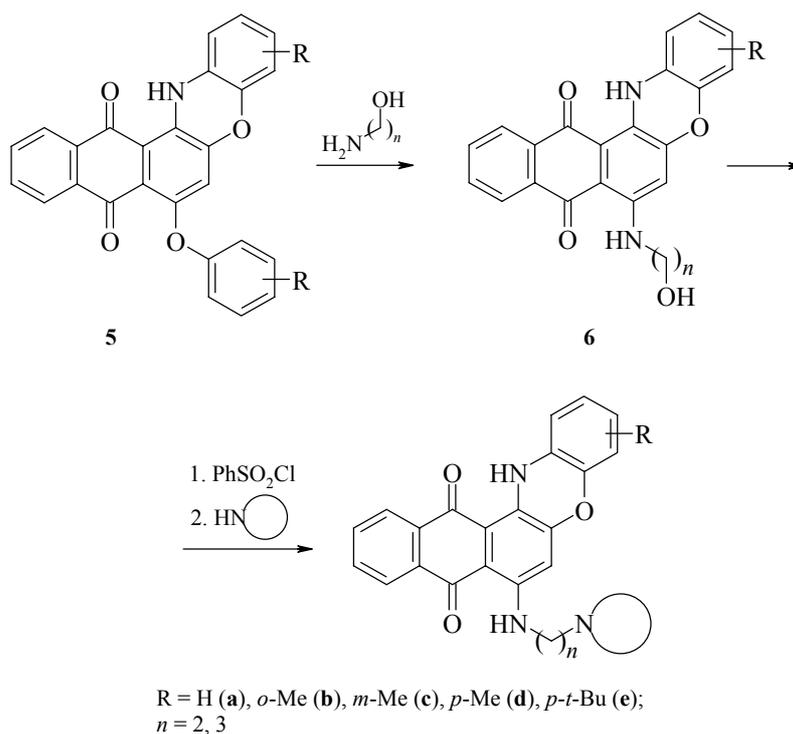
Так, исходя из 5-азиридино-3-*o*-толилокси-6(6*H*)-оксоантра[1,9-*cd*]изоксазола **1** нами получена обширная группа феноксазинов **2** с остатком "биогенного амина".



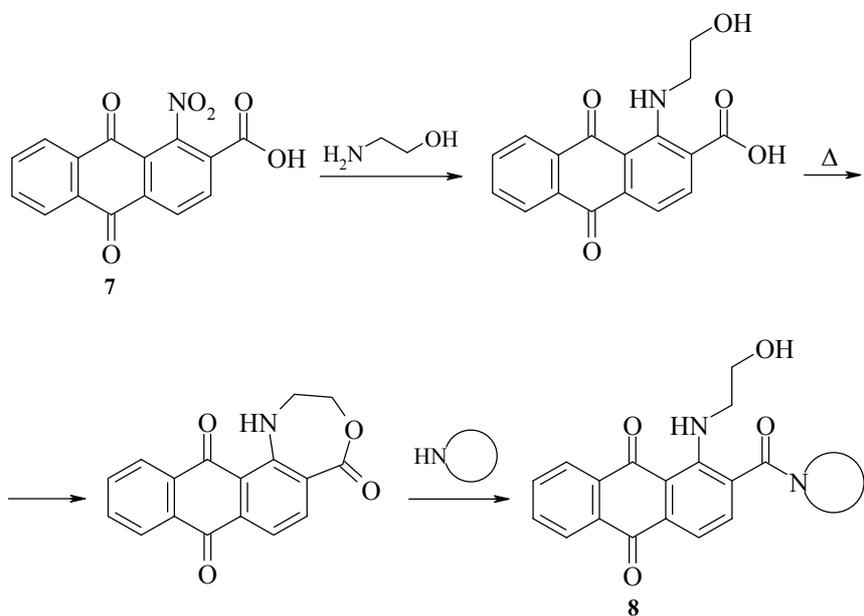
Диазиридинопроизводные **3** могут быть использованы для получения бис-(амиоалкиламино)производных **4**.



Путем взаимодействия феноксазинов **5** с этанол-, пропаноламином в диоксане, ДМФА нами были получены синтоны **6**, дальнейшая модификация которых приводит к соответствующим амиоалкиламинопроизводным.



На основе 1-нитро-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты **7** нами разработан также [3] способ получения амидов 1-(2-гидроксиэтил)амино-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты **8**.



Доклад сделан по материалам обзора, полный текст которого опубликован: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 103.

### Литература

1. Кгарчо А.Р., Maresch M.J., Hacker M.P., *et al.*, *Curr. Med. Chem.* **1995** 2 803.
2. Горностаев Л.М., Подвязный О.В., *Химия и хим. технол.* **2002** 45 (6) 152.
3. Лаврикова Т.И., Подвязный О.В., Горностаев Л.М., *ЖОрХ* **2001** 37 (9) 1321.

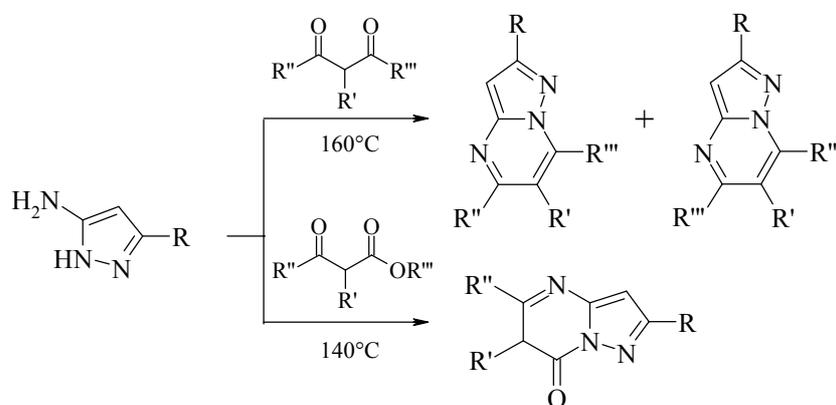
## Конденсированные системы на базе амино- и оксипиразолов и β-дикарбонильных соединений

Грандберг И.И., Нам Н.Л.

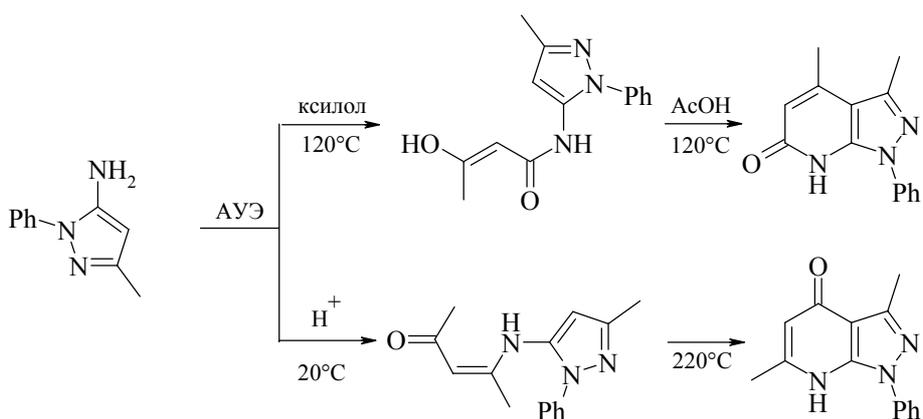
Московская сельскохозяйственная академия им. К.А. Тимирязева  
127550, Москва, ул. Тимирязева, 49

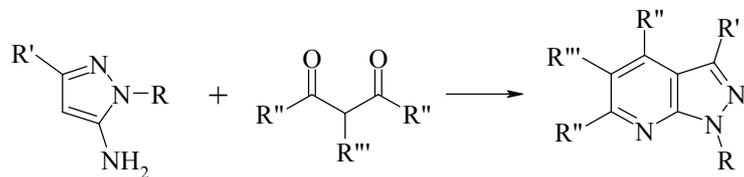
В докладе рассмотрены конденсированные системы, образующиеся из 3- или 5-аминопиразолов и 1,3-дикетонов или эфиров β-кетокислот.

Реакция идет по разному для N-замещенных 5-аминопиразолов и 5-аминопиразолов со свободной NH-группой ядра.

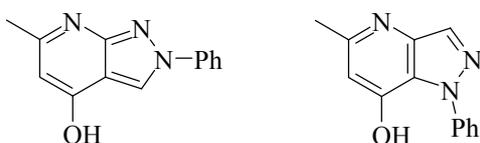


В случае 1-замещенных 5-аминопиразолов в зависимости от условий реакции, могут получиться 6- или 4-оксипиразоло[4,5-*b*]пиридины.



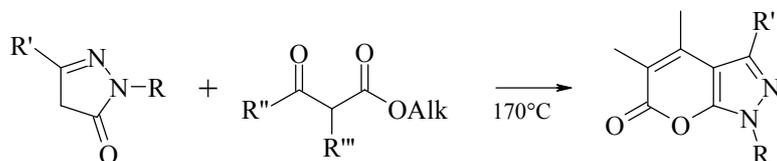


При взаимодействии 1-замещенных-3-аминопиразола или 1-фенил-4-аминопиразола с ацетоуксусным эфиром были получены следующие соединения.

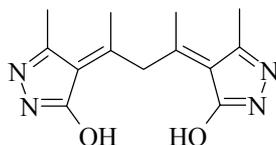


По похожей схеме реагируют и 5-оксипиразолы (пиразолон-5). Но 3-оксипиразолы и 4-замещенные 5-оксипиразолы в конденсацию с  $\beta$ -кетозэфирами не вступают. Так же не наблюдалось участия в конденсации NH-группы незамещенных 5-оксипиразолов.

Все пиразолон-5 вступали в реакцию по нижеприведенной схеме с высокими выходами.



$\beta$ -Дикетоны реагируют по другой схеме. Так, ацетилацетон и 3-метилпиразолон-5 образует следующее соединение.



Доклад сделан по материалам обзора, полный текст которого опубликован: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 113.

## Синтез конденсированных серусодержащих гетероциклов на основе частично гидрированных пиридинов и хинолинов

Доценко В.В.<sup>1</sup>, Кривоколыско С.Г.<sup>1</sup>, Литвинов В.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Восточноукраинский национальный университет  
91034, Украина, Луганск, кв. Молодежный, 20а, корпус 7

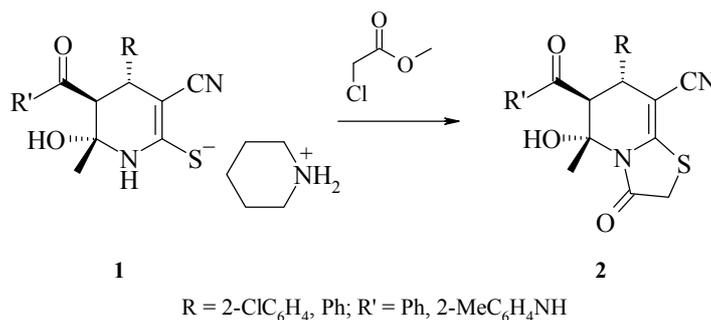
<sup>2</sup>Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН  
117913, Москва, Ленинский просп., 47

Конденсированные серусодержащие пиридины и, в частности, тиено- и тиазолопиридины, проявляют достаточно широкий спектр полезной биологической активности [1], что стимулирует проведение исследований, посвященных синтезу и превращениям таких соединений. Целью нашей работы явилось решение проблемы расширения спектра реакций, ведущих к конденсированным серусодержащим пиридинам. В качестве исходных реагентов нами были выбраны синтезированные ранее ди- и тетрагидропиридинтиолаты.

6-Гидроксипиридин-2-тиолаты пиперидиния **1** вступают в обычные для солей такого типа реакции с рядом галогеналканов с образованием соответствующих 2-алкилтиозамещенных пиридинов.

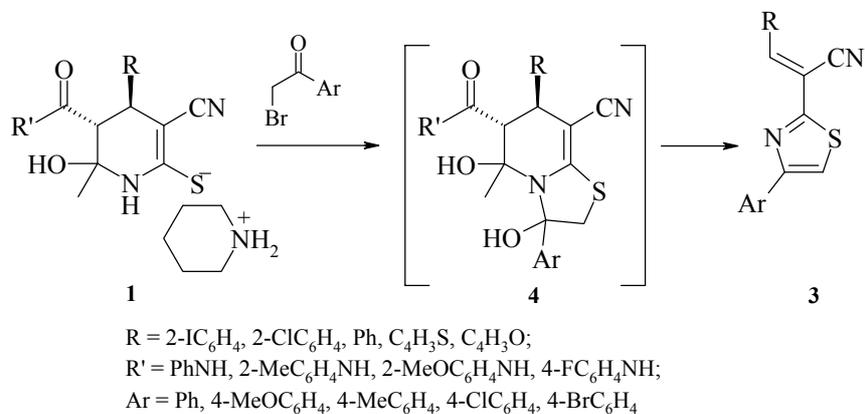
Мы показали, что обработка гидроксипиридинов **1** метилхлорацетатом при кратковременном кипячении в этаноле ведет к образованию ранее неизвестных устойчивых гексагидротиазоло[3,2-*a*]пиридинов **2** (выходы 74 и 68%) [2, 3] (схема 1).

Схема 1



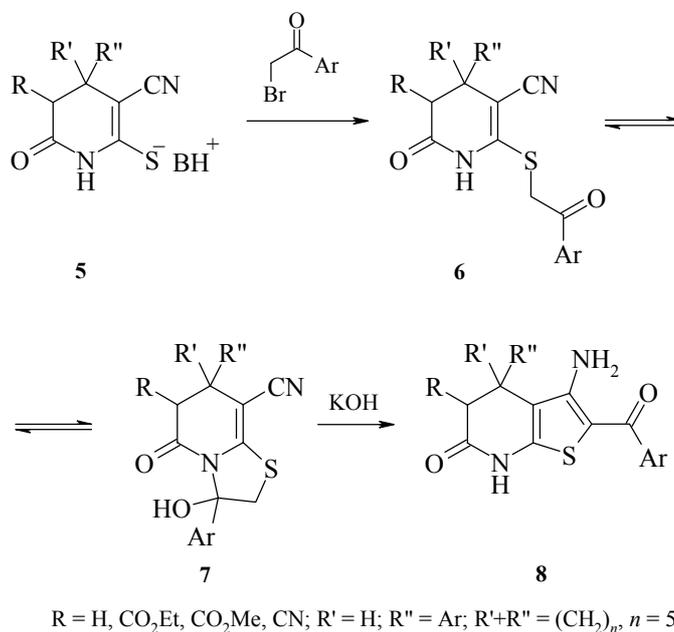
В случае взаимодействия солей **1** с  $\alpha$ -бромкетонами в этаноле или ДМФА наблюдается образование *E*-изомеров тиазолицианоэтиленов **3** с выходами 82–93% (схема 2).

Схема 2



Последние, вероятно, являются продуктами каскадного распада гипотетических интермедиатов типа **4** [4–6]. Последнее предположение подтверждает тот факт, что 2-оксопиридин-6-тиолаты **5** в условиях этой реакции реагируют с образованием равновесной смеси линейного продукта алкилирования **6** (схема 3) и тиазолопиридона **7** в соотношении 1 : 1 (выходы 68–84%).

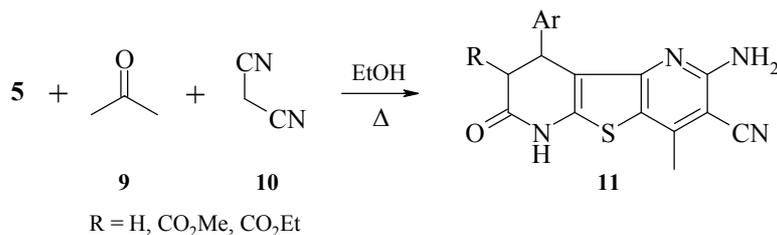
Схема 3



Данные рентгеноструктурного анализа свидетельствуют о полном смещении данного равновесия в кристаллическом состоянии в сторону соединений **7** [7], что отмечалось ранее для других их изоструктурных аналогов [8]. При добавлении к смеси соединений **6** и **7** в этаноле водного раствора KOH протекает конкурирующая циклизация по Торпу–Циглеру с участием активированной метиленовой группы 6-алкилтиозаместителя и цианогруппы пиридина **6**, приводящая к изомерным частично гидрированным тиено[2,3-*b*]пиридинам **8** [7, 9].

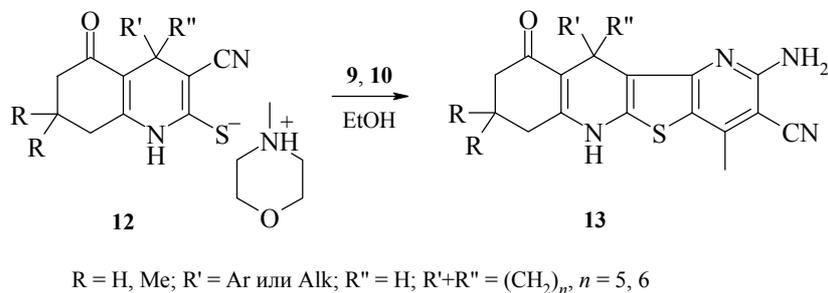
"Однореакторное" взаимодействие тиолатов **5** ( $R = R' = H, R'' = Ar$ ) с избытком ацетона **9** и малононитрилом **10** в кипящем этаноле приводит к образованию замещенных дипиридитиофенов **11** с умеренными (30–50%) выходами [10] (схема 4). В ряде случаев ( $R'' = 2\text{-Cl-6-FC}_6\text{H}_3$ , фурил) выходы целевых продуктов могут достигать 70–75%. Мы обнаружили, что в эту реакцию вступают и другие функционально замещенные пиридоны **5** ( $R = \text{CO}_2\text{Et}, \text{CO}_2\text{Me}$ ), однако в таком случае выходы целевых продуктов не превышают 30%. Необходимо отметить, что данный метод не имеет прямых литературных аналогий, препаративно несложен и является пока наиболее оптимальным подходом к синтезу структур типа **11** [11].

Схема 4



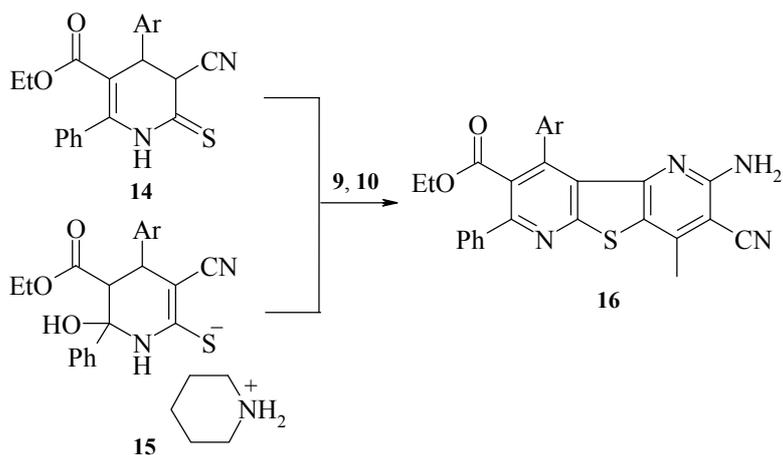
Хинолины **12** в сходных условиях реакции с соединениями **9** и **10** (схема 5) образуют с низкими (7–19%) выходами производные новой гетероциклической системы – пиридо[2',3':4,5]тиено[2,3-*b*]хинолина **13**. Примечательно, что фрагмент 1,4-дигидропиридинового кольца в этих реакциях сохраняется неизменным.

Схема 5



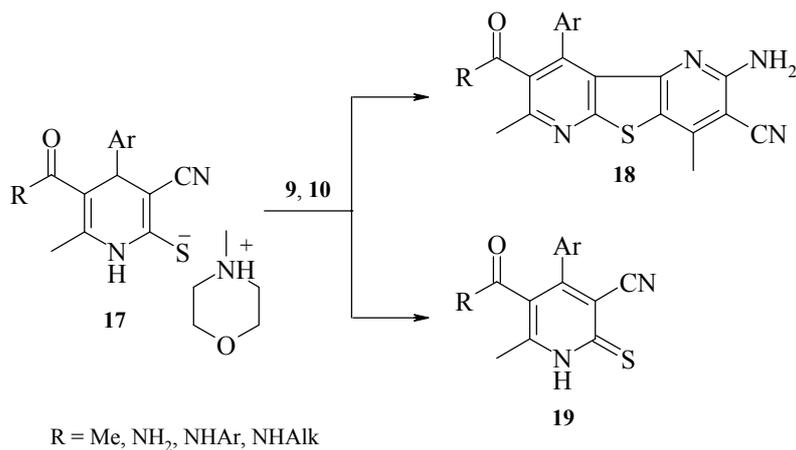
Тионы **14** и их синтоновые эквиваленты – тиолаты **15** в аналогичных условиях реагируют с ароматизацией исходного пиридинового ядра, образуя дипиридитиофены **16**, выход которых при этом не превышает 20–35% (схема 6).

Схема 6



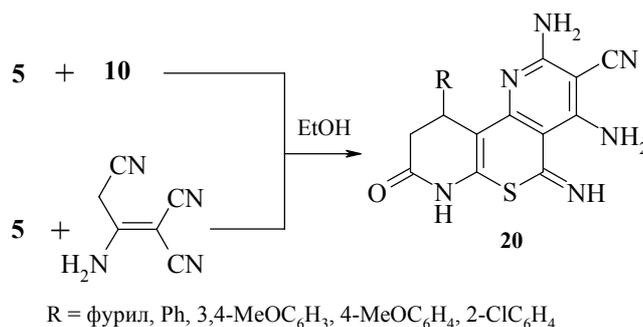
Неоднозначно протекает взаимодействие солей **17** с соединениями **9** и **10** (схема 7). Кроме конденсированных продуктов **18** неожиданно были получены пиридин-2-тионы **19**, образование которых является следствием дегидрирования исходных реагентов. Причины подобного изменения направления реакции являются предметом дальнейшего изучения.

Схема 7



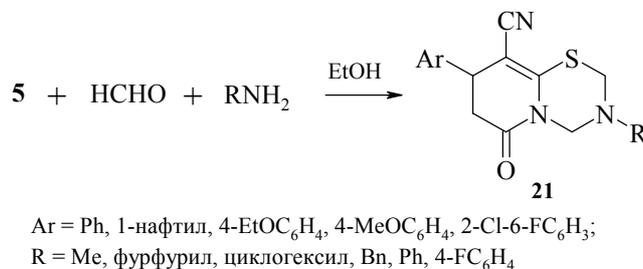
Взаимодействие тиолатов **5** ( $R = R' = H, R'' = Ar$ ) с избытком малонитрила **10** в отсутствие ацетона или с димером малонитрила приводит к образованию, в основном, дипиридоотиопиранов **20** (выход 44–69%) (схема 8).

Схема 8



Различные производные 1,3,5-тиадиазина зарекомендовали себя в качестве эффективных инсектицидов и акарицидов [12]. Тем не менее, это все еще немногочисленный класс соединений, их конденсированные производные в литературе представлены единичными примерами [13, 14]. Нами показано, что взаимодействие тетрагидропиридинтиолатов **5** ( $R = R' = H, R'' = Ar$ ), первичных аминов и избытка формальдегида в виде 37% водного раствора приводит к ранее неизвестным пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазинам **21** (схема 9).

Схема 9

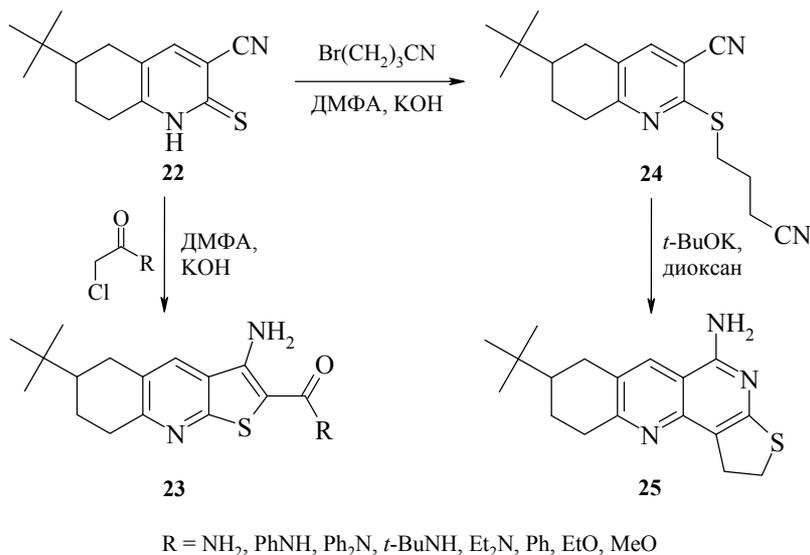


Реакция чрезвычайно удобна в препаративном отношении, выходы продуктов приближаются к количественным и их последующая очистка, как правило, не требуется. Доступность и широкая переменность исходных реагентов создают предпосылки для использования данного подхода в комбинаторном синтезе.

На основе хинолинтиона **22** нами синтезирован ряд тиено[2,3-*b*]пиридинов **23** с выходами 65–85% (схема 10). Нитрил **24** под действием сильного основания одностадийно превращен в поликонденсированный тиофен **25**. Механизм этой реакции включает аниотропную перегруппировку, близкую к перегруппировке Смайла, с последующим замыканием пиридинового кольца [15, 16].

Структура синтезированных соединений подтверждена данными  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии, ИК и масс-спектрометрии, элементного анализа и РСА.

Схема 10



## Литература

1. Литвинов В.П., Промоненков В.К., Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М., в сб. *Итоги науки и техники. Органическая химия*, Москва: ВИНТИ, 1989, т. 17, с. 148.
2. Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Русанов Э.Б., Литвинов В.П., *Докл. АН* **2001** 377 638.
3. Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П., *Тез. конф. "Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений"*, Саратов, 2000, с. 134.
4. Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Нестеров В.Н., Литвинов В.П., *ХГС* **2001** (7) 929.
5. Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Литвинов В.П., *ХГС* **1999** (10) 1370.
6. Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Литвинов В.П., *ХГС* **1998** (10) 1425.
7. Кривоколыско С.Г., Русанов Э.Б., Литвинов В.П., *ХГС* **2002** (11) 1591.
8. Shestopalov A.M., Vogomolova O.P., Rodinovskaja L.A., *et al.*, *Heteroatom Chem.* **1993** 4 (6) 593.
9. Кривоколыско С.Г., Многокомпонентные конденсации в синтезе серусодержащих гидрированных пиридинов, *Дисс. д-ра хим. наук*, Москва: МГУ, 2001.

10. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П., Чернега А.Н., *Изв. АН, Сер. хим.* **2002** (2) 339.
11. Артемов В.А., Иванов В.Л., Родиновская Л.А. и др., *ХГС* **1996** (4) 553.
12. Накая Митихико, Фудзи Юкихару, Кодака Кэидзи и др., Заявка Японии 2 131 475; *Кокай токкё кохо, Сер. 3 (2)* **1990** (47) 891; *РЖХим.* **1991** 16О384П.
13. Shi H., Wang Zh., Shi H., *Chimia* **1997** 51 (7) 529; *РЖХим* **1998** 13Ж272.
14. Hozein Z.A., *J. Chem. Res. Synop.* **2000** (3) 99.
15. Kenji S., Abu Shara S. Rouf, Setsuo K., *et al.*, *Heterocycles* **1995** 41 (6) 1307.
16. Takashi H., Tetsuo M., Kenji S., *et al.*, *Heterocycles* **1995** 41 (11) 2565.

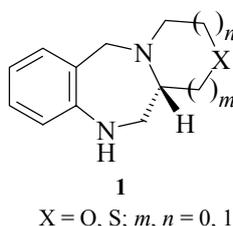
# Synthesis, resolution, and absolute configuration of novel tricyclic benzodiazepines

Dyatkin A.B., Matthews J.M., Evangelisto M., Gauthier D., Hecker L.R., Hlasta D.J., Hoekstra W.J., Poulter B.L., Maryanoff B.E.

*Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development,  
Spring House, Pennsylvania, 19477-0776 USA  
tel.: +(215) 628-5008, fax: +(215) 628-4985, e-mail: adyatkin@prdus.jnj.com*

## Introduction

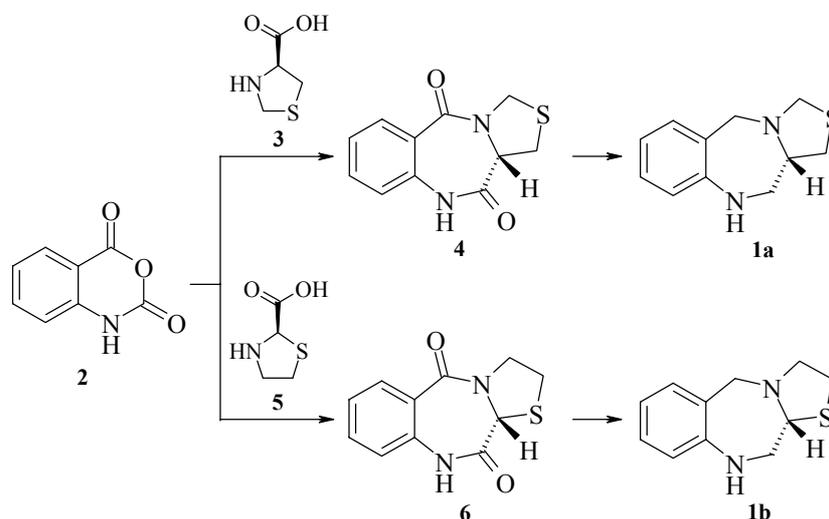
Benzodiazepines are perceived as "privileged" heterocyclic scaffolds for the genesis of drug candidates because this subunit tends to confer interesting biological activity to molecules. Although the syntheses of a variety of benzodiazepines are well documented, preparations of chiral benzodiazepines **1** are unknown. These compounds are key intermediates for a series of drug candidates under evaluation in our laboratories at this time. From a synthetic standpoint, they represent the first examples of 4-heteroatom substituted benzodiazepines, and hence present several unique challenges.



In this work, we developed a synthetic approach to chiral O- and S-containing benzodiazepines **1** with different size of the side ring.

## Preparation of 5,10,11,11a-tetrahydro-1*H*,3*H*-thiazolo[2,3-*c*]- (1a) and 10,11,11a-tetrahydro-1*H*,3*H*-thiazolo[4,3-*c*]-[1,4]benzodiazepines (1b)

The main synthetic approaches to amino acid-derived tricyclic benzo-diazepinediones are based on acylation of a cyclic amino acid ester with *o*-nitrobenzoyl chloride followed by tandem reduction–cyclization reaction [1] or on condensation of proline with isatoic anhydride [2]. Previously, Carabateas [2] reported the preparation of **1a** in 48% yield by using the former route. Since our attempt to prepare **6** by this method was unsuccessful, we used the latter synthetic approach.



One challenge in the synthesis of benzodiazepinediones **4** and **6** is the acid sensitivity of the starting materials and final products. To overcome this difficulty, we performed the condensation in a 4 : 1 mixture of dimethylformamide (DMF) and triethylamine (TEA). We found that heating a 1 : 1 mixture of isatoic anhydride and thiazolidinecarboxylic acids **3** and **5** in DMF–TEA affords moderate yields (50–60%) of benzodiazepinedione **4** or **6**, respectively, in a simple reaction work-up (Scheme 1). Our attempts to perform this reaction in either DMF or pyridine resulted in a mixture of products. Benzodiazepinediones **4** and **6** were reduced to corresponding amines **1a** and **1b** in good yields with lithium aluminum hydride in THF at 0°C.

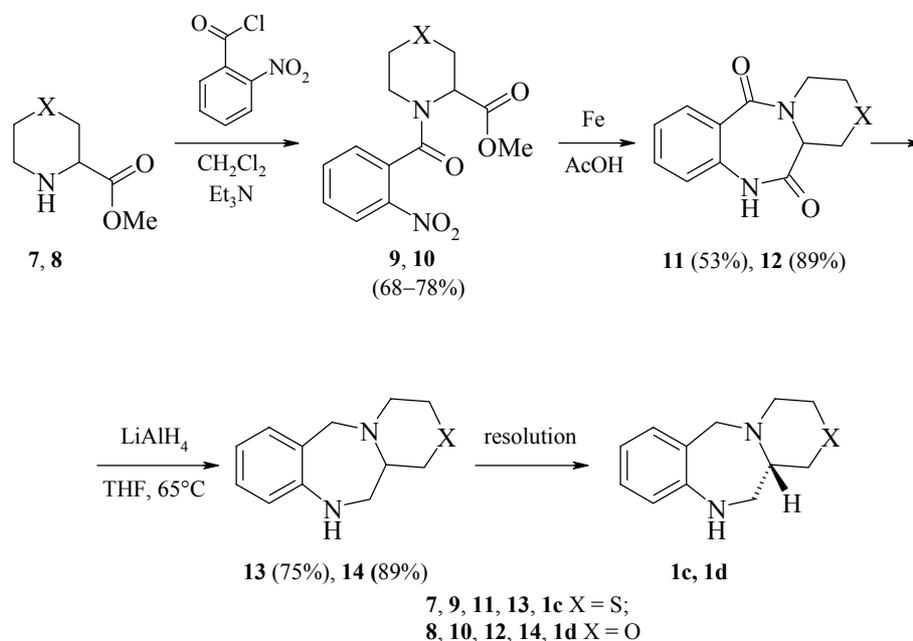
Starting with chiral **3** and **5**, enantiomerically pure **4** and **6** were prepared. Substituted isatoic anhydrides (like 5-chloroisatoic anhydride) produced tricyclic benzodiazepinediones with approximately the same yield as that obtained with **1**. Our attempts to prepare derivatives of 2,2-dimethylthiazolidine-4-carboxylic acid were unsuccessful.

### Synthesis and resolution of thiazino- (**1c**) and oxazinobenzodiazepines (**1d**)

For preparation of benzodiazepinones **1c** and **1d** we used alternative approach. We decided to start from racemic amino acids and use classical resolution technique on the last step.

Racemic ethyl thiomorpholine carboxylate **7** and racemic morpholino amino ester **8** were prepared according to literature procedure [3, 4]. As shown in Scheme 2, acylation of amino esters with 2-nitrobenzoyl chloride provided amides **9** and **10** which were subsequently cyclized to lactams **11** and **12** using iron-mediated conditions. Hydride reduction of lactams afforded racemic benzodiazepines **13** and **14**.

Scheme 2



A  $6 \times 8$  screening matrix was employed to identify the resolving agent/solvent candidates necessary to provide single enantiomers **1c** and **1d**. Individual crystals were filtered and treated with aqueous base to separate the single enantiomer from the resolving agent. For each benzodiazepine, only one chiral acid and solvent mixture resulted in crystals of single enantiomers with the desired enantiomeric excess (ee). In turn, the enantiopods of **13** and **14** were obtained by crystallization with the opposite chiral salt. Analysis of each benzodiazepine by  $^1\text{H}$  NMR, using (S)-(+)-2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)-ethanol ("Pirkle solvent") [5] determined an initial enantiomeric excess. The resolution of **13** was accomplished using dibenzoyl-D-tartaric acid in ethanol to provide compound **1c** in 48% yield with 100% ee. Compound **14** was resolved through co-crystallization with (R)-(-)-binaphthyl-2-2'-diyl hydrogen phosphate salt; compound **1d** was obtained in 35% yield and 98.3% ee through fractional crystallization of di-*p*-toluoyl-D-tartrate salt in a methanol–ether co-solvent. It should be noted that the high enantiopurities were obtained after a single crystallization, and when needed could be crystallized second times to obtain 100% ee. Chiral high performance liquid chromatography method complements the Pirkle-solvent  $^1\text{H}$ -NMR study, and compounds **1c** and **1d** were found to be 100% ee. Enantiopurities were determined using a Hewlett Packard 1100 system (Chiralcel AS column  $0.46 \times 25$  cm), mobile phase 85 : 15 hexane–isopropanol containing 0.1% diethylamine, with detection at 254 nm. The signs and values of optical rotation confirms the results of chiral resolution.

### Determination of the absolute configuration of thiazino- (**1c**) and oxazinobenzodiazepines (**1d**)

The absolute configuration of chiral **1c** was achieved by X-ray method. We obtained the ORTEP plot of the molecular structure of compound **1c** with R-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogen phosphate. Interestingly, two equivalents of the chiral salt coordinated with each basic nitrogen of **1c** provide a slightly puckered crystal structure. The absolute configuration of compound **1c** was determined to be of the *S* configuration.

We attempted to determine the absolute configuration of the resolved material **1d** by X-ray methods, but were unsuccessful. Therefore, we decided to employ vibrational circular dichroism (VCD) spectroscopy [6, 7] in order to determine absolute configuration in chiral molecules of medium size. Two key developments have contributed to the practicality of VCD: (1) the widespread availability of instrumentation for the measurement of high-quality VCD spectra and (2) the availability of software for the calculation of VCD intensities by using *ab initio* quantum chemistry. From our VCD study of free based (+)-**1d**, we have assigned the configuration at the asymmetric carbon as *S*. Moreover, we have established the most abundant conformation of **1d** in CDCl<sub>3</sub> solution.

### References

1. Carabateas P.M., US Patent 3 860 600, *Chem. Abstr.* **1975** 83 58892.
2. Carabateas P.M., US Patent 3 732 212, *Chem. Abstr.* **1973** 79 42570.
3. Larsson U., Carlson R., *Acta Chem. Scand.* **1994** 48 517.
4. Kogami Y., Okawa K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987** 60 2963.
5. Rothchild R., *Enantiomer* **2000** 5 457.
6. Nafie L.A., *J. Mol. Struct.* **1995** 347 83.
7. Nafie L.A., Freedman T.B., in *Infrared and Raman Spectroscopy of Biological Materials*, Yan B., Gremlish H.-U., Eds., New York: Marcel Dekker, 2001, p. 15.

## **Активированные алкоксиэтилены в синтезе биологически активных производных пиридина и хинолина**

Дяченко В.Д., Ткачев Р.П.

*Луганский государственный педагогический университет им. Тараса Шевченко  
91011, Украина, Луганск, ул. Оборонная, 2*

Функциональнозамещенные алкоксиэтилены (АОЭ) являются исключительно активными органическими субстратами, на основе которых синтезировано значительное количество гетероциклов с широким спектром биологической активности. Благодаря наличию хорошего нуклеофуга – алкоксигруппы, большинство химических свойств рассматриваемых олифинов представлено реакциями нуклеофильного винильного замещения ( $S_NVin$ ). В настоящей работе проанализированы региоселективные пути и выявлены закономерности образования производных пиридина и хинолина (строение алкоксиалкена, тип нуклеофильного реагента, условия реакции). Общая формула рассматриваемых АОЭ  $AlkOC(R) = C(X)Y$ , где  $R = H, Alk$ ;  $X, Y$  – электроноакцепторные группы.

При всем разнообразии синтетических подходов к построению пиридинового цикла с использованием АОЭ среди них можно выделить общие черты. Начальная стадия реакции – нуклеофильное винильное замещение алкоксигруппы аминогруппой либо метиленактивным фрагментом. В первом случае практически всегда образуются  $\alpha$ -незамещенные пиридины, во втором, в зависимости от набора заместителей у метиленактивного фрагмента,  $\beta$ - или  $\gamma$ -незамещенные пиридины. При использовании в качестве АОЭ алкоксиалкилиден(арилметил)ен)СН-кислот  $\beta$ - и  $\gamma$ -положения пиридинового ядра будут нести соответствующий алкильный или арильный заместитель.

Синтез хинолинов с использованием АОЭ основан на реакции Гоулда–Джекбса, представляющей взаимодействие ароматических аминов по пути  $S_NVin$ . Полученные этим способом этиловые эфиры хинолин-4-он-3-карбоновых кислот как сами проявляют биологическую активность, так и могут служить полупродуктами синтеза веществ с заданными свойствами. В частности, они показали противомаларийную, противоопухолевую и радиосенсибилизирующую активности. Их физиологически приемлемые производные применяют в лекарственных препаратах (таблетки, капсулы, растворы, суспензии, эмульсии, пасты, мази, гели, кремы) в медицине и ветеринарии.

*Доклад сделан по материалам обзора, полный текст которого опубликован: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 127.*

## Циклизация пропаргильных соединений

Ержанов К.Б., Курманкулов Н.Б., Батырбекова А.Б.

*Институт химических наук им. А.Б. Бектурова Министерства образования и науки Республики Казахстан  
480100, Алматы, ул. Ш. Уалиханова, 106*

Разнообразные по строению функционально замещенные представители соединений с одной или несколькими тройными связями признаны перспективными синтонами в конструировании моно- и полициклических ароматических и гетероароматических систем, а также сложных по строению природных биологически активных веществ.

Одними из доступных групп ацетиленсодержащих промежуточных соединений являются О- и N-пропаргильрованные производные моно-, полифенолов и ароматических аминов.

В начале 60-х годов прошлого века было показано, что арилоксипропины при нагревании (200–230°C) подвергаются перегруппировке Клайзена и превращаются в бензопираны, а фениламинопропины – в хинолины. Позже было показано, что применение кислот Льюиса значительно снижает температуру перегруппировки и сокращает продолжительность реакции. В эту реакцию были подвергнуты дипропинилбензолы и нафталины, пропинилокси- кумарины, флавоны, пиразины, пиридинны. В результате были синтезированы соответствующие пирановые и фурановые производные этих ароматических систем. Следует отметить, что незамещенные в цикле 2(3)-пропинилоксипиридины, пиразины циклизуются с аннелированием атома азота по внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера. В зависимости от строения цикла и ацетиленовой части молекулы образуются дигидрофуропиридинны, фуропиридинны, пиридинопираны, бензодигидроизофураны.

В начале 70-х годов 20-столетия была показана способность замещенных пропинилоксибензолов и 1,6-диарилоксибута-2,4-диина к циклизации в условиях реакции Кучерова с образованием бензопиранов и 4,4-бисбензопиранов соответственно. Разными авторами было установлено, что 1-фенокси-4-фенилтиобутин-2 при циклизации образует только бензопираны, а N-(феноксибутинил)анилины циклизуются с образованием индолов или хинолинов.

В наших работах был синтезирован ряд арилокси- и ариламинопропиниловых спиртов, гликолей, аминобутиниловых производных, содержащих в ароматической части молекулы электродонорные или электроакцепторные заместители, а в пропинильной части – фрагменты алифатических, циклогексановых, аза-, окса-, тиа-, фосфациклических спиртов.

При исследовании способности их к циклизации в условиях реакции Кучерова установлены зависимости, связанные с температурой процесса, концентрацией кислоты и количеством Hg(II). Особо следует отметить, что на направленность превращения X-арилоксипропиниловых спиртов влияет природа заместителей X и их количество – электродонорные способствуют циклизации, электроакцепторные – образованию кетонов и (или) гидролизу феноксигруппы. Также отмечено влияние

заместителей пиперидинового кольца и других гетероатомов цикла на эту реакцию: 1-метил-4-феноксипропинилпиперидин-4-ол циклизуется, а в случае 1,2,5-триметилпиперида не происходит не только циклизации, но и гидратации тройной связи. На циклизацию X-фениламинопропилиловых спиртов эти факторы не влияют.

В результате этих работ предложены методы синтеза большой группы бензопиранов, бензодипиранов, нафтопиранов, нафтодипиранов и других систем, содержащих в 4-положении заместители со спиртовыми фрагментами, пиперидиновыми основаниями.

*Доклад сделан по материалам обзора, полный текст которого опубликован: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 149.*

## Химия азакумаринов

Журавель И.А.<sup>1</sup>, Карасёв А.А.<sup>2</sup>, Коваленко С.Н.<sup>1</sup>, Черных В.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальная фармацевтическая академия Украины  
61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53

<sup>2</sup>НИИ химии Харьковского Национального университета им. В.Н. Каразина  
61077, Харьков, пл. Свободы, 4

Настоящий доклад посвящен анализу работ по синтезу и реакционной способности азааналогов кумарина (азакумаринов), опубликованных за период с 1934 г. по 2000 г. Как следует из публикаций, на современном этапе азакумарины представлены структурами семи типов, в которых одна или две СН-группы замещены на атомы азота. Основная часть исследований посвящена синтезу азакумаринов.

Первый представитель азакумаринов – 7-гидрокси-5-метил-8-азакумарин был синтезирован в 1934 году по реакции Пехмана. При этом конденсация осложнялась множеством побочных реакций и выход конечного продукта составлял всего 8%. К синтезу соединений данного типа вернулись лишь в 70-х годах, когда многие авторы пытались проанализировать течение реакции и подобрать условия ее проведения. Использование в качестве катализатора хлорида цинка позволило значительно повысить выходы, что дало возможность использовать полученные соединения для последующих превращений. Модифицированные таким образом азакумарины предложено использовать как флуоресцентные красители, а азапсоралены – как биологически активные вещества. С этого момента интерес к химии азакумаринов неуклонно растет. Для их получения были использованы новые модификации классических методов построения кумаринового цикла (реакции Пехмана, Перкина, Кневенагеля, Виттига). В качестве исходных соединений предложено использовать гидрокипиридины, производные 4-гидрокихинолина, замещенные барбитуровые и тиобарбитуровые кислоты, азааналоги салицилового альдегида. Однако, вследствие малочисленности возможных исходных веществ и труднодоступность некоторых из них, общее число синтезированных на настоящее время азакумаринов невелико. Кроме того, основной характер исходных веществ во многом изменяет их поведение в реакции и требует внесения определенных корректив в методики: в реакции Пехмана предложено использовать межфазный катализ и микроволновое облучение, конденсацию по Кневенагелю рекомендуют проводить в избытке катализатора или в гетерогенной среде, для реакции гидроксипиридинов с формилпроизводными метиленактивных соединений в качестве растворителя используют уксусную кислоту. В ряде публикаций некоторые конденсации были проведены без растворителя. Позже появился ряд работ, посвященных дальнейшим превращениям азааналогов кумаринов, а изучение механизмов некоторых из них позволило разработать методы получения и препаративного разделения смесей изомерных продуктов. Это дало возможность несколько расширить данный класс соединений и провести систематизацию их свойств.

В последнее время предложен ряд оригинальных рециклизационных превращений, в результате которых получены новые конденсированные системы, кото-

рые можно отнести к азакумаринам. В некоторых случаях такие структуры являются лишь интермедиатами.

Значительное внимание в данном докладе уделено аспектам практического применения полученных веществ (активные среды для лазеров, биологические маркеры, биологически активные вещества), что во многом и объясняет возрастающий интерес к этим соединениям, а также указывает на перспективность данного научного направления.

*Доклад сделан по материалам обзора, полный текст которого опубликован: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 159.*

# Polarized ketene dithioacetals as versatile building blocks for S-containing heterocycles: A new quinoline synthesis

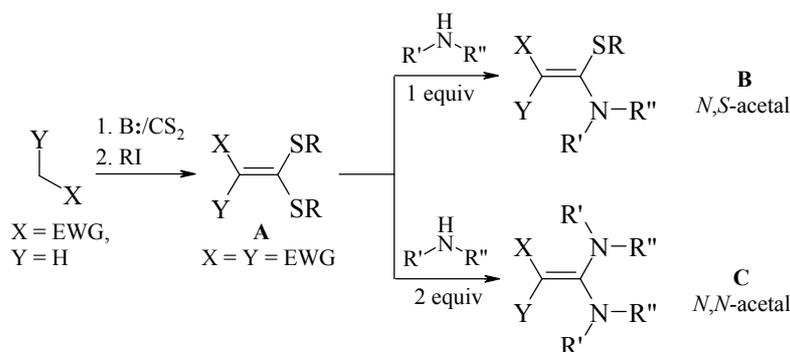
Ila H.

Department of Chemistry, Indian Institute of Technology, Kanpur, 208016 India

## 1. Introduction

We have been involved for several years in exploring reactivity and synthetic application of polarized ketene dithioacetals of the general structure **A** (Scheme 1). The easy availability of these intermediates from wide variety of active methylene compounds and their indefinite stability at room temperature makes them attractive building blocks for construction of various five- and six-membered heterocycles [1]. Besides one of the alkylthio (or both) groups of these compounds can be replaced by various primary and secondary amines to give the corresponding *N,S*- and *N,N*-aminals **B**, **C** which represent a new class of highly versatile functionalized enamines. We have demonstrated in our earlier work that a large variety of substituted and fused nitrogen, sulfur and oxygen heterocycles with diverse structural features and functionalities are accessible from these *N,S*- and *N,N*-acetals through tuning their reactivity pattern by a choice of various amines, active methylene compounds as well as other reactive partners [1].

Scheme 1

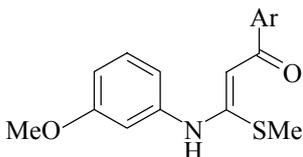
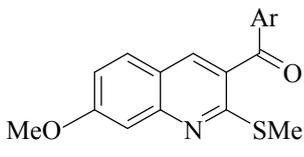
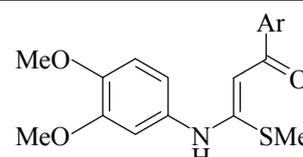
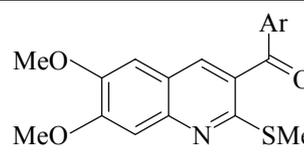
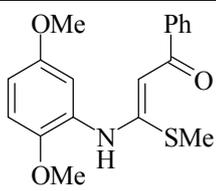
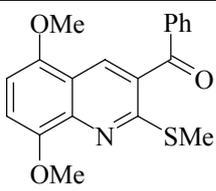


In the present lecture, a versatile synthesis of 2-methylthio-3-arylquinolines and their benzo and hetero fused analogs will be presented involving reaction of these  $\alpha$ -oxo-ketene-*N,S*-acetals with Vilsmeier reagents [2]. Required  $\alpha$ -oxo-ketene arylamino acetals **1** were prepared by modification of our previously reported procedure by displacement of one of the methylthio groups of corresponding  $\alpha$ -oxo-ketene dithioacetals by appropriate aniline in the presence of *n*-BuLi in THF [3]. The Vilsmeier cyclization of *N,S*-anilino-acetals **1a–d** bearing a strongly activating group (i.e., methoxy group) was found to afford corresponding 2-methylthio-3-arylquinolines **2** in overall high yields (Table 1).

However, the reactivity of *N,S*-acetals **1f–h** without any activating group in aniline were found to be sluggish with Vilsmeier reagent requiring prolonged heating at higher temperature to afford the respective quinolines in poor yields (entries 6–8). On the other hand, *N,S*-acetal **1i** derived from  $\alpha$ -naphthylamine was efficiently transformed into condensed 2-methylthio-3-benzoyl-benzo[*h*]quinoline **2i** in nearly quantitative yield on treatment with Vilsmeier reagent under identical conditions as for **1a–e** (Table 1, entry 9). The *N,S*-acetals **1a–c**, **i** also underwent rapid cyclization with Vilsmeier reagent derived from *N,N*-dimethylacetamide to furnish respective 2-methylthio-3-benzoyl-4-methylquinolines **3a–c** (Scheme 2) and corresponding benzo[*h*]quinoline derivative **3i** in excellent yields (entries 10–13).

Similarly, corresponding *N,S*-acetals **1k–l** obtained from pyruvaldehyde dimethyl-acetal afforded respective 3-(bismethoxy)acetylquinolines **2k–l** in reasonable yields (Table 1, entries 14–15).

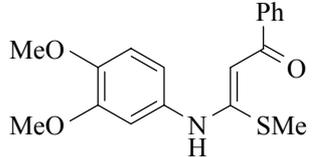
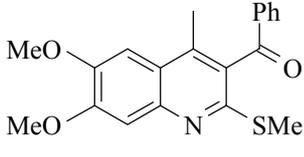
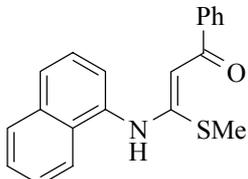
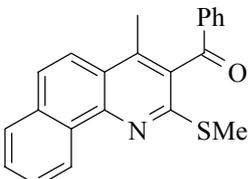
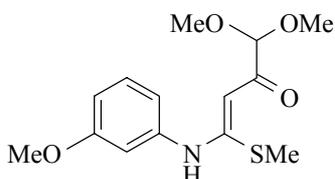
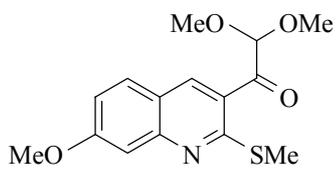
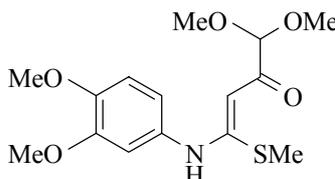
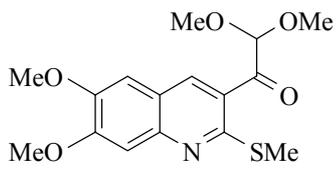
**Table 1**

	<i>N,S</i> -acetals <b>1</b>	Method	Quinolines <b>2, 3</b>	Yield, %
1		<i>a</i>		81
2		<i>a</i>		95
	<b>1a</b> Ar = Ph <b>1b</b> Ar = 2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		<b>2a</b> Ar = Ph <b>2b</b> Ar = 2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
3		<i>a</i>		98
4		<i>a</i>		95
	<b>1c</b> Ar = Ph <b>1d</b> Ar = 2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		<b>2c</b> Ar = Ph <b>2d</b> Ar = 2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
5		<i>a</i>		90
	<b>1e</b>		<b>2e</b>	

**Table 1. Continued**

6		<i>b</i>		30 10
	<b>1f</b>		<b>2fa</b> X = F, Y = H <b>2fb</b> X = H, Y = F	
7		<i>b</i>		25
	<b>1g</b>		<b>2g</b>	
8		<i>b</i>		30
	<b>1h</b>		<b>2h</b>	
9		<i>a</i>		95
	<b>1i</b>		<b>2i</b>	
10 11		<i>c</i> <i>c</i>		80 95
	<b>1a</b> Ar = Ph <b>1b</b> Ar = 2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		<b>3a</b> Ar = Ph <b>3b</b> Ar = 2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	

**Table 1. Continued**

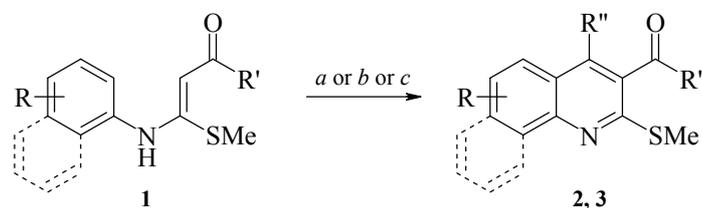
12		<i>c</i>		98
	<b>1c</b>		<b>3c</b>	
13		<i>c</i>		95
	<b>1i</b>		<b>3i</b>	
14		<i>a</i>		51
	<b>1k</b>		<b>2k</b>	
15		<i>a</i>		54
	<b>1l</b>		<b>2l</b>	

*a*: HCONMe<sub>2</sub>, POCl<sub>3</sub>, Δ, 80°C;

*b*: HCONMe<sub>2</sub>, POCl<sub>3</sub>, Cl<sub>2</sub>CHCHCl<sub>2</sub>, Δ, 80°C;

*c*: MeCONMe<sub>2</sub>, POCl<sub>3</sub>, Δ, 80°C

Scheme 2



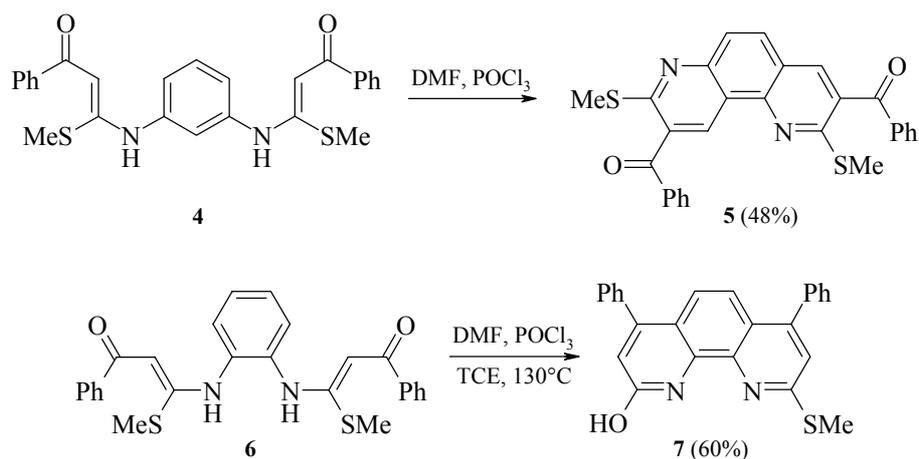
*a*: HCONMe<sub>2</sub>, POCl<sub>3</sub>, Δ, 80°C

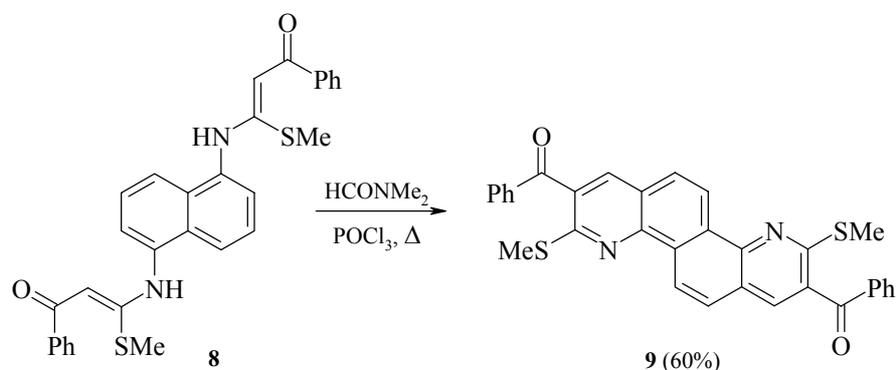
*b*: HCONMe<sub>2</sub>, POCl<sub>3</sub>, Cl<sub>2</sub>CHCHCl<sub>2</sub>, Δ, 80°C

*c*: MeCONMe<sub>2</sub>, POCl<sub>3</sub>, Δ, 80°C

The validity of this new quinoline synthesis was further evaluated by performing the Vilsmeier reaction on bisketene-*N,S*-acetals **4**, **6** and **8** with a view to synthesize planar tricyclic and tetracyclic heterocyclo fused quinolines (Scheme 3). Thus the bisketene-*N,S*-acetal **4** from *m*-phenylenediamine gave corresponding angularly fused azapheanthridine **5** in 48% yield, while corresponding linearly fused bisquinoline could not be isolated from the reaction mixture. Bisketene-*N,S*-acetal **6** from *o*-phenylenediamine however required drastic conditions (POCl<sub>3</sub>/DMA/TCE, 130°C), and the product isolated after workup was characterized as 2-methylthio-9-hydroxy-4,7-diphenylphenanthroline **7** on the basis of its spectral and analytical data. In the absence of any activation at the site of cyclization with Vilsmeier reagent, intramolecular Combe's type cyclization of the enaminone functionality is the preferred cyclization mode to yield the observed product **7** [4]. Bisketene-*N,S*-acetal **8** from 1,5-diaminonaphthalene underwent smooth cyclization with Vilsmeier reagent to afford 2,8-bis(benzoyl)-3,9-bis(methylthio)quinolino[8,7-*b*]quinoline **9** in 60% yield (Scheme 3).

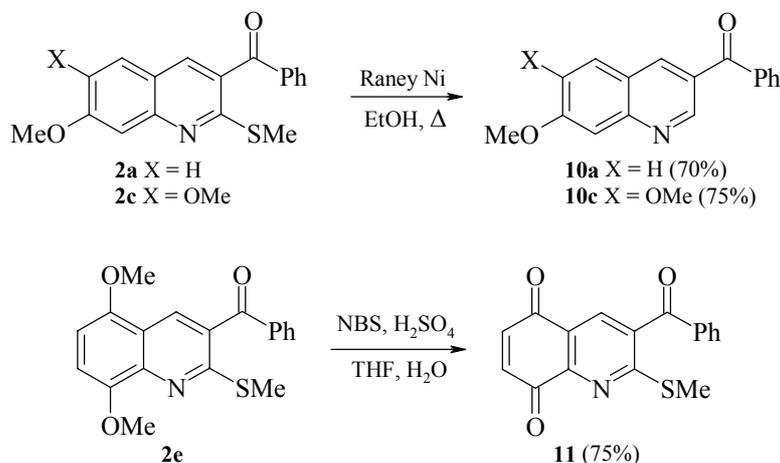
Scheme 3



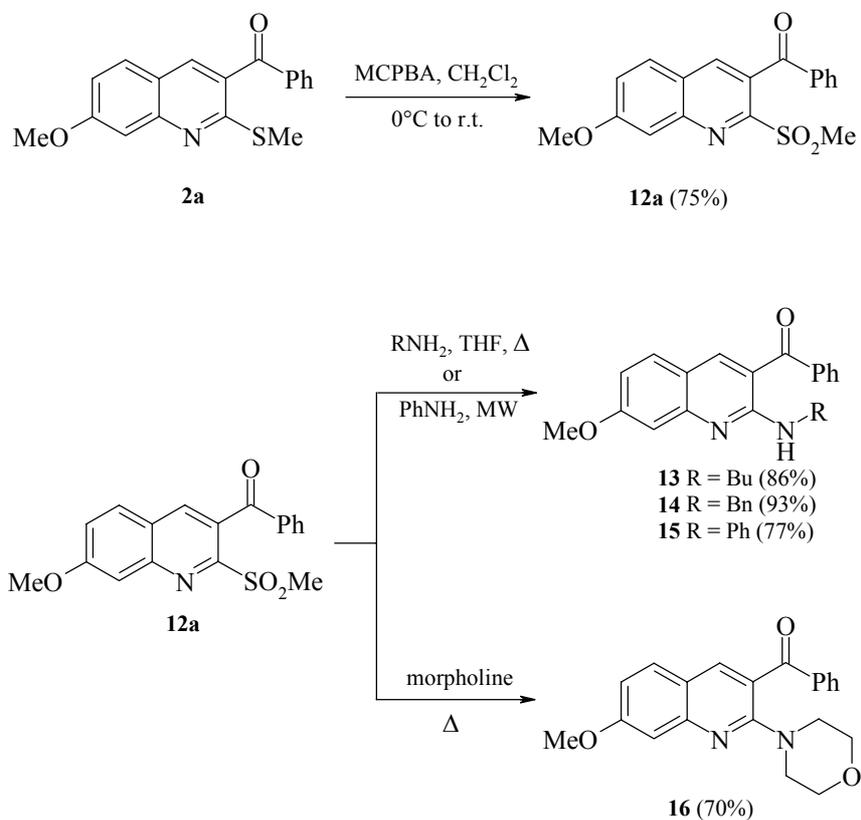


With a variety of multifunctional, substituted and fused methylthioquinolines in hand, we further explored the possible transformations of these functionalities to afford new quinolines. Thus, the 2-methylthio group in quinolines **2a** and **2c** could be reductively removed with Raney Ni to afford 2-unsubstituted quinolines **10a** and **10c** in good yields. Similarly, corresponding 2-methylthio-3-benzoyl-5,8-dimethoxy quinoline **1e** was subjected to oxidative demethylation in the presence of aqueous NBS/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> to afford quinoline-5,8-quinone **11** in high yield [5] (Scheme 4).

Scheme 4

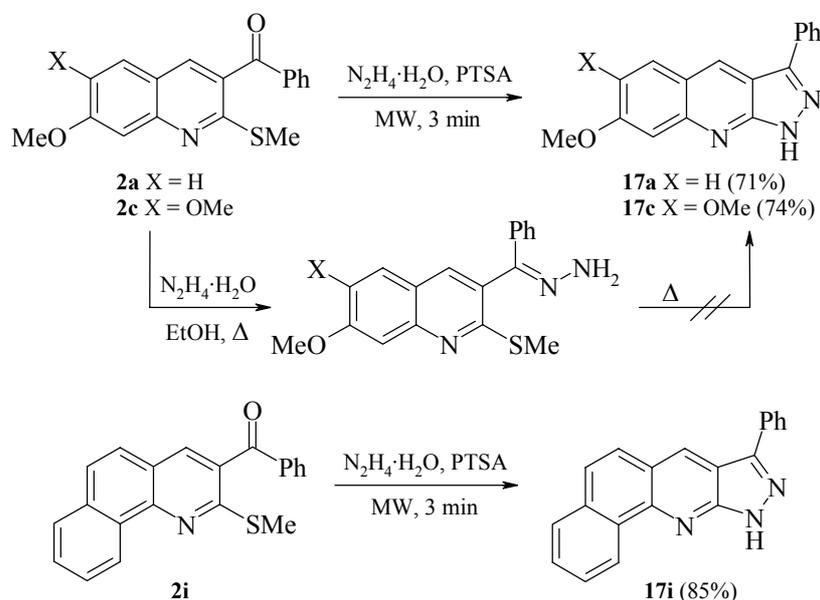


The 2-methylthio group in quinoline **2a** could be oxidized with *m*-chloroperbenzoic acid to afford corresponding 2-(methylsulfonyl)quinoline **12a** in 75% yield. The 2-methylsulfonyl group in **12a** could be easily displaced by primary and secondary amines under varying conditions to afford corresponding 2-alkyl/aryl amino quinolines **13–16** in high yields (Scheme 5).



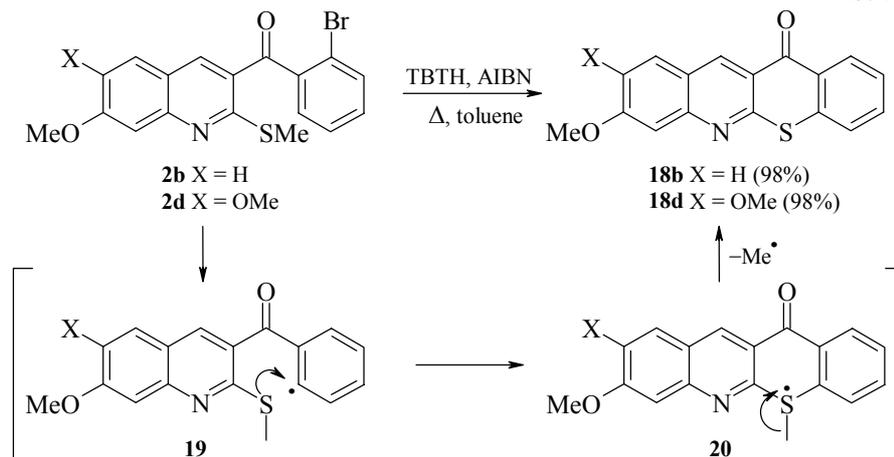
Quinolines **2a**, **c**, **i** were next subjected to annelation reaction with hydrazine hydrate with a view to synthesize pyrazolo[3,4-*b*]quinolines **17a**, **c**, **i** which are known to exhibit various biological activities such as antiviral, antimalarial and lowering of serum cholesterol [6]. Recently, 3-phenylpyrazolo[3,4-*b*]quinoline-4-one has been shown to display pH dependent fluorescent properties for extreme pH measurement [7]. Thus, reaction of **2c** with hydrazine hydrate afforded hydrazone **18c** in nearly quantitative yield. Hydrazone **18c** failed to undergo cyclization to pyrazolo[3,4-*b*]quinoline **17c** even after prolonged refluxing, which is presumably due to adoption of unfavorable *E*-configuration. However, pyrazoloquinolines **17a**, **c** could be obtained directly from corresponding quinolines **2a**, **c** in high yields by reacting them with hydrazine hydrate under microwave irradiation conditions [6]. Similarly, synthesis of corresponding tetracyclo-10*H*-benzo[*h*]pyrazolo[3,4-*b*]quinoline **17i** could be achieved from benzo[*h*]quinoline precursor **2i** following a similar procedure (Scheme 6). Many of these pyrazolo-fused benzo[*h*]quinolines are shown to bind with DNA inhibiting topoisomerase I activity [8].

Scheme 6



Finally, further scope of the functional group manipulation in these quinolines was demonstrated by performing radical cyclization of 3-(*o*-bromobenzoyl)quinolines **2b** by treatment with  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$  (Scheme 7). The product formed in nearly quantitative yield was characterized as the novel benzothiopyrano[2,3-*b*]quinoline derivative **18b** on the basis of its spectral and analytical data. Similarly, 3-(*o*-bromobenzoyl)-6,7-dimethoxyquinoline **2d** afforded tetracyclic benzothiopyrano fused quinoline **18d** in 98% yield. The probable mechanistic pathway for the formation of **18b** and **18d** is shown in Scheme 7.

Scheme 7



Initially formed *o*-benzoyl radical **19** undergoes radical translocation [9] by attack on the methylthio group to give radical intermediate **20** which, on loss of methyl radical, affords benzothiopyrano quinolines **18b** and **18d** in excellent yields.

### Conclusions

We have developed a simple, highly efficient and regioselective synthesis of functionalized 2-methylthio-3-substituted quinolines through Vilsmeier cyclization of a variety of  $\alpha$ -oxoketene-*N,S*-acetals. The 2-methylthio functionality in these quinolines has been further manipulated to afford either 2-alkyl/arylamino quinolines, pyrazolo[3,4-*b*]quinolines and benzothiopyrano[*b*]quinolines through ring annelation with hydrazine hydrate or via radical cyclization.

### References

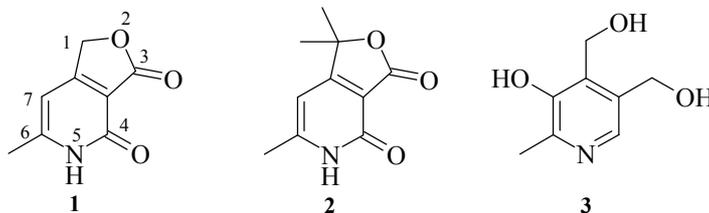
1. (a) Junjappa H., Ila H., Asokan C.V., *Tetrahedron* **1990** 46 5423, *Tetrahedron Report No.* 278; (b) Tominaga Y., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 1167; (c) Ila H., Junjappa H., Mohanta P.K., in *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Gribble G.W., Gilchrist T.L., Eds., Oxford: Pergamon Press, 2001, vol. 13, p. 1.
2. Mahato P.K., Venkatesh C., Syam Kumar U.K., Ila H., Junjappa H., *J. Org. Chem.* **2003** 69 (in press).
3. Singh O.M., Junjappa H., Ila H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997** 356.
4. Jones G., in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky A.R., Rees C.W., Scriven E.F.V., Eds., Oxford: Pergamon Press, 1996, vol. 5, p. 167.
5. Kim D.W., Choi H.Y., Lee K.-J., Chi D.Y., *Org. Lett.* **2001** 3 445.
6. Paul S., Gupta M., Gupta R., Loupy A., *Tetrahedron Lett.* **2001** 42 3827.
7. Su M., Liu Y., Ma H., Ma Q., *et al.*, *Chem. Commun.* **2001** 960.
8. Kerry M.A., Boyd G.W., Mackay S.P., Meth-Cohn O., Platt L., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999** 2315.
9. Ooi, T., Furuya M., Sakai D., Hokke Y., Maruoka K., *Synlett* **2001** 541.

## 6-Метил-3,4-диоксо-1H-фууро[3,4-с]пиридин – синтетический аналог алкалоида *serpegin*

Кайгородова Е.А.

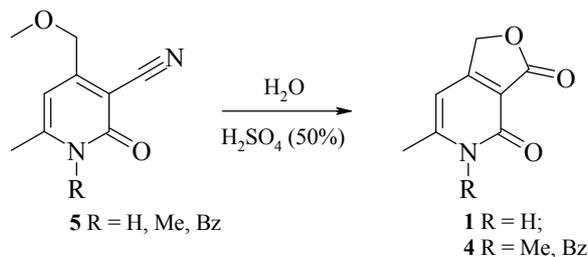
Кубанский государственный технологический университет  
350072, Краснодар, ул. Московская, 2

6-Метил-3,4-диоксо-1H-фууро[3,4-с]пиридин **1** и продукты его превращения известны как потенциальные биологически активные вещества. Интерес к **1** обусловлен его сходством по строению с природным алкалоидом *serpegin* **2** [1] и возможностью использования **1** как полупродукта в синтезе витамина В<sub>6</sub> – пиридоксина **3** [2, 3].



Фуоропиридин **1** и его N-алкилпроизводные **4** получены гидролизом соответствующих пиридонов **5** [3, 4] (схема 1).

Схема 1



Превращения соединения **1** могут быть разделены на два типа:

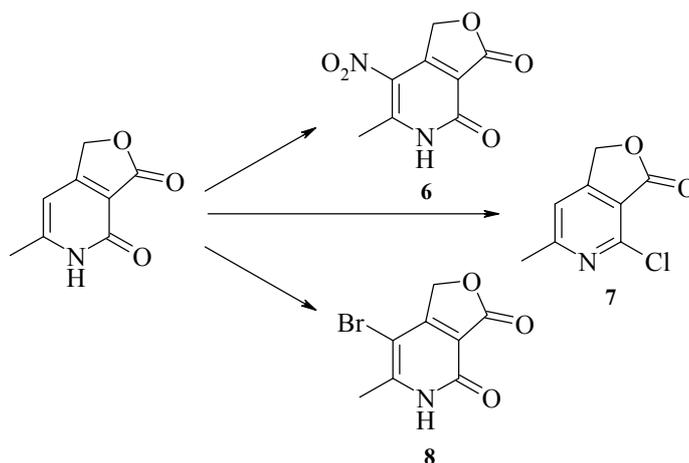
- 1) реакции, протекающие с сохранением лактонного цикла,
- 2) реакции, протекающие с раскрытием лактонного цикла.

Среди реакций первого типа исследованы реакции фуоропиридина **1** с различными реагентами (схема 2):

- нитрование **1** нитрующей смесью дает 7-нитропроизводное **6** [3];
- кипячение **1** с PCl<sub>5</sub> в растворе POCl<sub>3</sub> приводит к образованию 4-хлорпиридина **7** [2];

– бромирование **1** бромом в ледяной уксусной кислоте позволяет получить 7-бромпроизводное **8** [3].

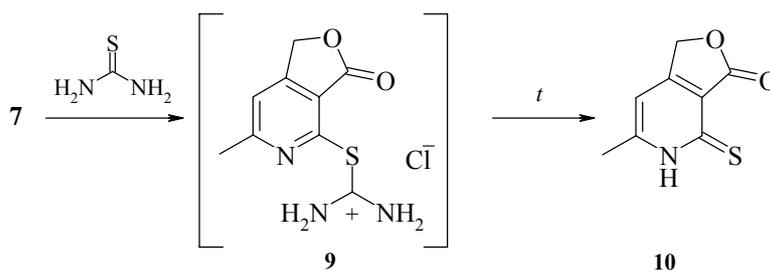
Схема 2



При взаимодействии **1** с  $P_4S_{10}$  образуется трудноразделимая смесь продуктов. Реакция сопровождается сильным осмолением. В то же время, замещение амидного кислорода на серу легко осуществить в две стадии (схема 3):

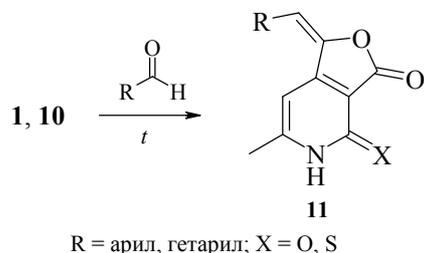
- 1) синтез 4-хлорпроизводного **7**,
- 2) реакция **7** с тиомочевинной в бутаноле (или изопропанол) с последующим разложением изотиурониевой соли **9** без ее выделения дает тион **10** [5].

Схема 3

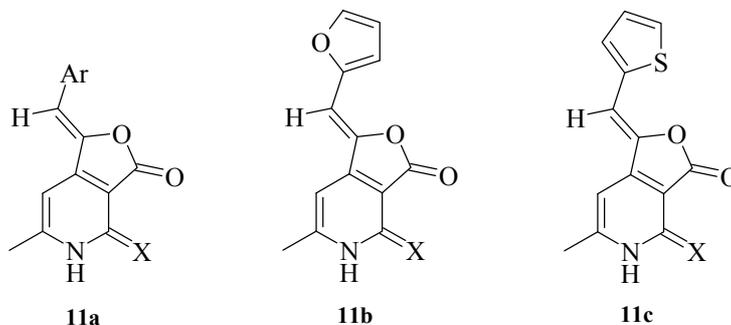


Конденсация лактонов **1** и **10** с ароматическими и гетероароматическими альдегидами в кипящем бутаноле в присутствии вторичных аминов приводит к образованию илденпроизводных **11** с хорошими выходами [5, 6] (схема 4).

Схема 4

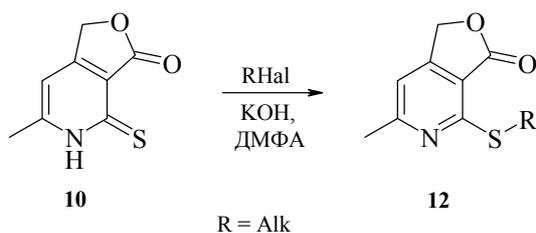


Установлено, что все ароматические илиденпроизводные **11** имеют *Z*-конфигурацию **11a**, для фурфуриленпроизводных обнаружена *Z-s-транс*-конфигурация **11b**, в то время как тенилиденлактоны **11c** имеют *Z-s-цис*-конфигурацию.



Тионная сера соединений **10** является хорошим нуклеофильным центром в реакции алкилирования алкилгалогенидами в присутствии основания (схема 5). При этом образуются 4-алкилтиопиридины **12**.

Схема 5

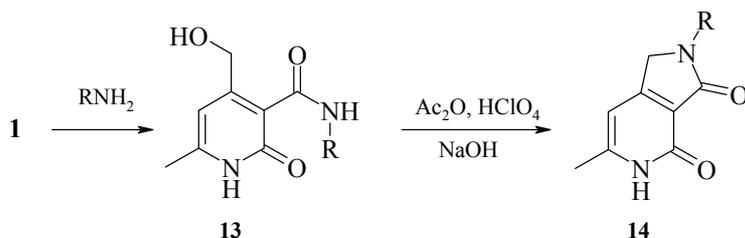


Продукты типа **12** получены также электрохимически из 4-хлорпроизводного **7** и тиолов с хорошими выходами. Электрохимический метод синтеза позволяет получить *S*-арил и *S*-гетарилпроизводные **12** (R = Ar, гетарил) [7].

Реакции второго типа – реакции с раскрытием лактонного цикла – изучены на примере соединений **1**, **11** и **12**. Первичные амины при кипячении с **1** образуют

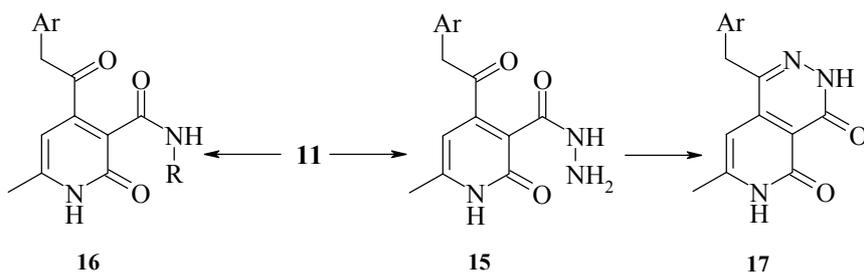
амиды **13** [8] (схема 6). Последние под действием уксусного ангидрида и хлорной кислоты циклизируются в лактамы **14** [9].

Схема 6



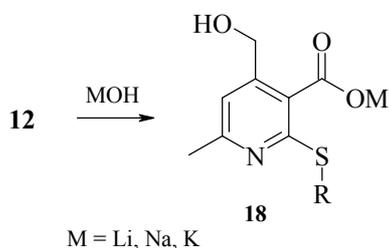
Илидены **11** при нагревании с гидразингидратом или первичными аминами образуют соответствующие гидразиды **15** и амиды **16** с хорошими выходами [10, 11] (схема 7).

Схема 7



Циклизация **15** под действием катализатора (минеральной кислоты) приводит к пиридазиномам **17** [10, 11]. Реакцией **12** с эквимольным количеством щелочи получены соответствующие соли **18** (схема 8).

Схема 8



В ряду синтезированных соединений найдены вещества, обладающие рост-регулирующей [4], антибактериальной [12], анальгетической и другими видами биологической активности.

### Литература

1. Ross K.T., Walsh J.J., *J. Org. Chem.* **1992** 57 (24) 6657.
2. Bruce W.F., Coover H.W., *J. Am. Chem. Soc.* **1944** 66 (12) 2092.
3. Harris S.A., Stiller E.T., Folkers K., *J. Am. Chem. Soc.* **1939** 61 (5) 1242.
4. Кайгородова Е.А., Арустамова И.С., Ненько Н.И. и др., А. с. СССР 1 565 453, *Бюлл. изобрет.* **1990** (19) 25.
5. Кайгородова Е.А., Квак С.Н., Уграк Б.И. и др., *ЖОрХ* **1995** (12) 1860.
6. Арустамова И.С., Кайгородова Е.А., Кульневич В.Г., Уграк Б.И., *ХГС* **1993** (5) 633.
7. Кайгородова Е.А., Конюшкин Л.Д., Ниязымбетов М.Е. и др., *Изв. РАН, Сер. хим.* **1994** (12) 2215.
8. Кайгородова Е.А., Арустамова И.С., Гончукова С.В. и др., в сб. *Химия и технология фурановых соединений*, под ред. Кульневича В.Г., Краснодар: КПИ, 1990, с. 84.
9. Косулина Т.П., Кайгородова Е.А., Кульневич В.Г. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1997** (4) 32.
10. Кайгородова Е.А., Михайличенко С.Н., в сб. *Химия и технология фурановых соединений*, под ред. Кульневича В.Г., Краснодар: КубГТУ, 1997, с. 37.
11. Кайгородова Е.А., Арустамова И.С., Квак С.Н., Кульневич В.Г., *Изв. вузов, Сер. хим.* **1994** 37 (3) 15.
12. Кайгородова Е.А., Михайличенко С.Н., Василин В.К. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1998** (4) 25.

## Симметричные и несимметричные дибензокраун-эфиры, их производные, изомеры и нециклические аналоги. Синтез, структура, свойства

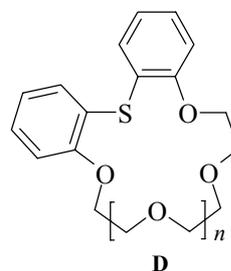
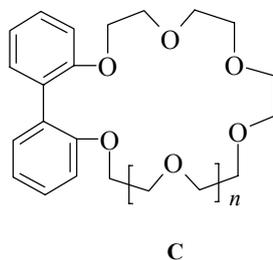
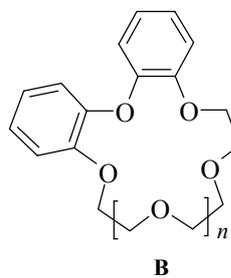
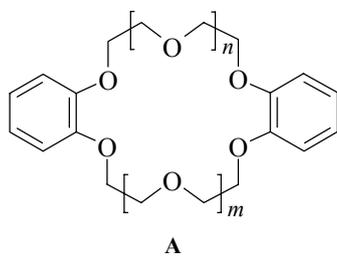
Камалов Г.Л.<sup>1</sup>, Котляр С.А.<sup>1</sup>, Григораш Р.Я.<sup>1</sup>, Ткачук В.В.<sup>1</sup>,  
Чуприн Г.Н.<sup>1</sup>, Шишкин О.В.<sup>2</sup>, Конуп И.П.<sup>3</sup>, Конуп Л.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины  
65080, Одесса, Люстдорфская дорога, 86

<sup>2</sup>НПО "Институт монокристаллов" НАН Украины  
61001, Харьков, проспект Ленина, 60

<sup>3</sup>Одесский национальный университет им. И.И. Мечникова  
65001, Одесса, ул. Дворянская, 2

Краун-эфиры нашли широкое применение в экстракционных процессах, межфазном катализе, органическом синтезе, аналитической химии, биологии, медицине, и в настоящее время выпускаются такими фирмами как Merck, Fluka, Aldrich, Sigma, Across и др. Вследствие сравнительной легкости получения и широких возможностей для синтеза разнообразных производных, особое место в химии макрогетероциклов занимают дибензокраун-эфиры [1–3].





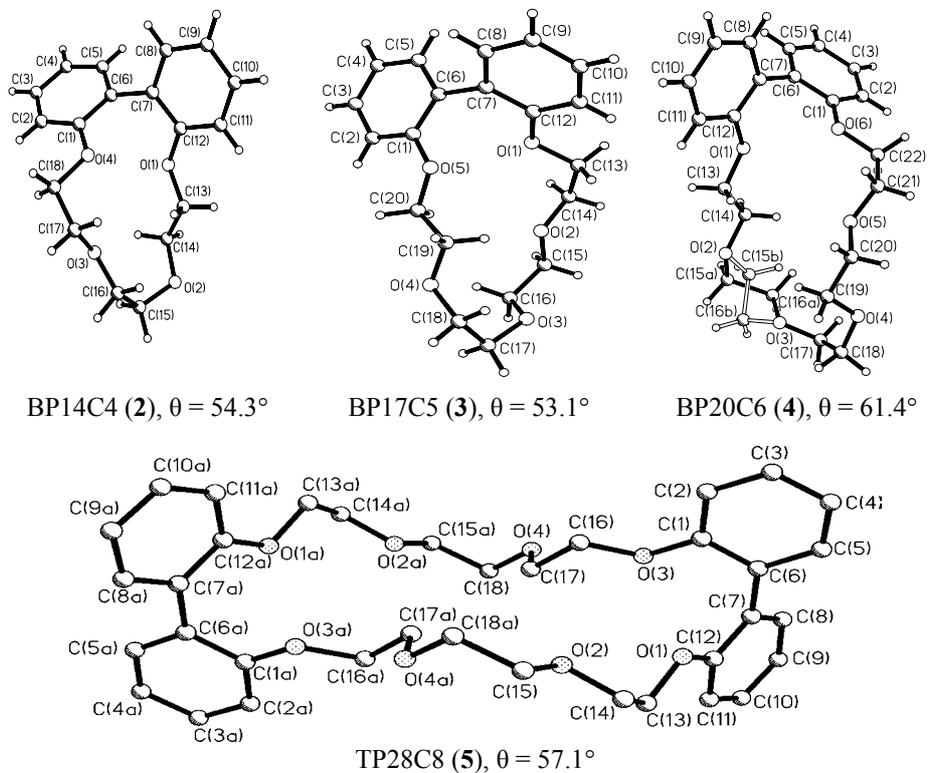
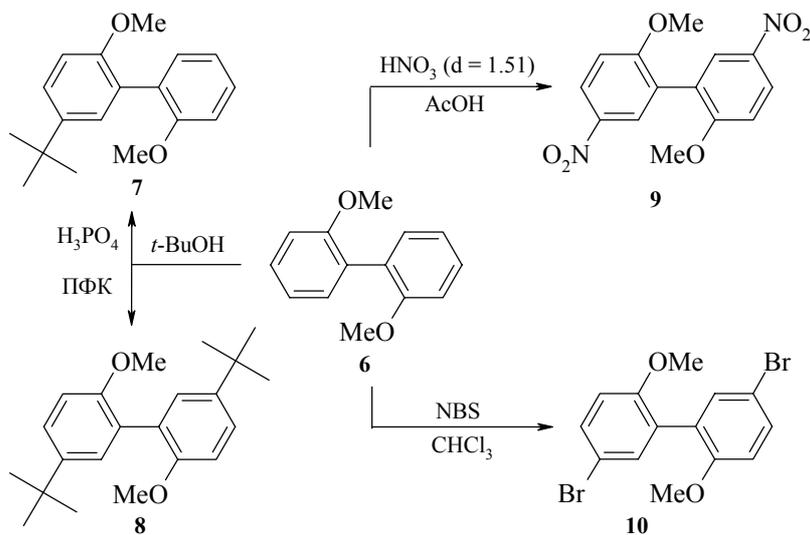


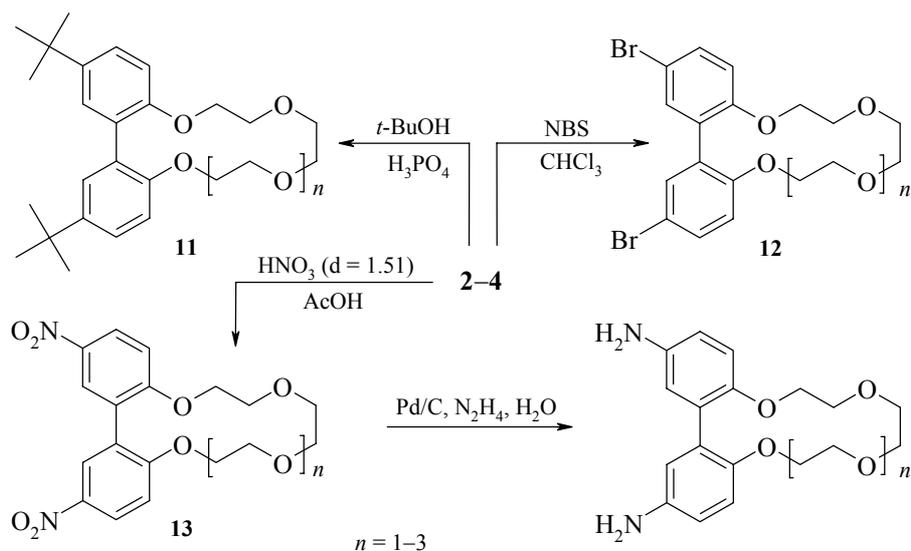
Рис. 1. Молекулярные структуры бифенильных краун-эфиров 2–5

Схема 2



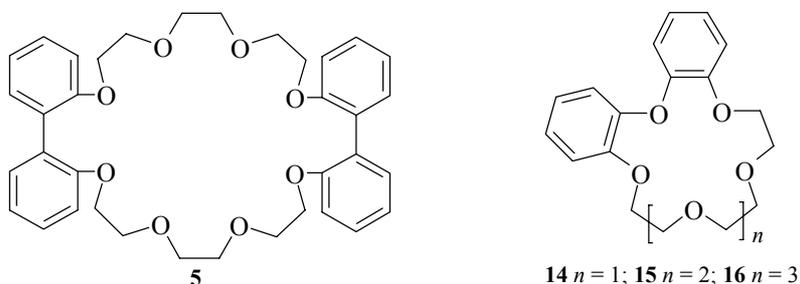
В отличие от ВР (6), при *трет*-бутировании ВРСЕ (2–4) в 85%-ной  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , гладко и практически с количественным выходом образуются продукты дизаменции (схема 3), а бромирование *N*-бромсукцинимидом этих СЕ проходит в 5–30 раз быстрее, сравнительно с ВР (6).

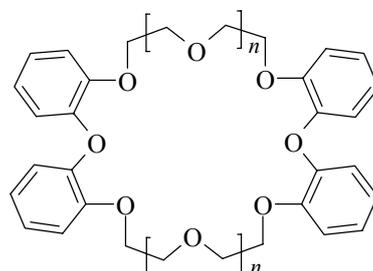
Схема 3



Для синтеза дифенилоксидных (DPO) краун-эфиров (DPOCE, 14–16) из 2,2'-дигидроксиDPO, также был использован дитозилатный способ (см. схему 1). При получении соединений 14 и 15, выделены соответствующие 24- и 30-членные макроциклы (17 и 18). РСА анализ DPOCE (14–17) показал, что псевдодиаэдральный угол между плоскостями бензольных циклов в DPO фрагменте близок к прямому и изменяется в пределах 83–88°.

Подобно производным ВРСЕ (11–13), синтезированы (см. схему 3) 5,5'-ди-*трет*-бутил-, 5,5'-динитро- и 5,5'-дибромпроизводные DPOCE (14–16), условия получения которых оптимизированы на примере соответствующих реакций 2,2'-диметоксидифенилоксида 19. Различия в реакционной способности соединения 19 и DPOCE (14–16) в нитровании, *трет*-бутировании и бромировании замечены не были.

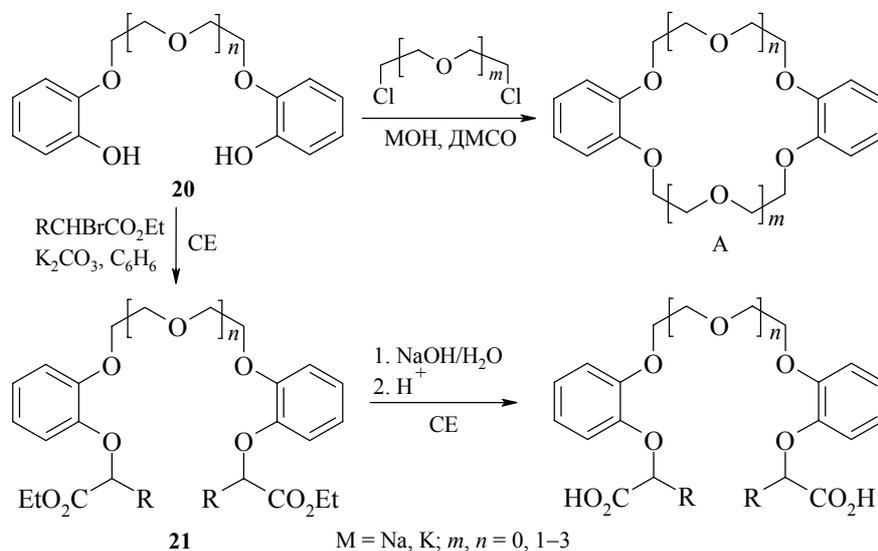




17  $n = 1$ ; 18  $n = 2$

Для сопоставления свойств ВРСЕ и ДРОСЕ с их макроциклическими и ациклическими аналогами, разработаны и усовершенствованы способы получения последних. При алкилировании подандов **20** в присутствии твердого поташа (схема 4) и СЕ (15С5, 18С6, ДСН18К6) в качестве катализаторов межфазного переноса (РТС), исходные соединения [8] практически количественно превращаются в эфиры **21**. Использование ДМСО (схема 4) и определенный порядок смешения реагентов позволяют увеличить выходы "несимметричных" СЕ (**A**,  $n \neq m$ ), сократить длительность процесса и упростить финишную очистку продуктов реакции [9].

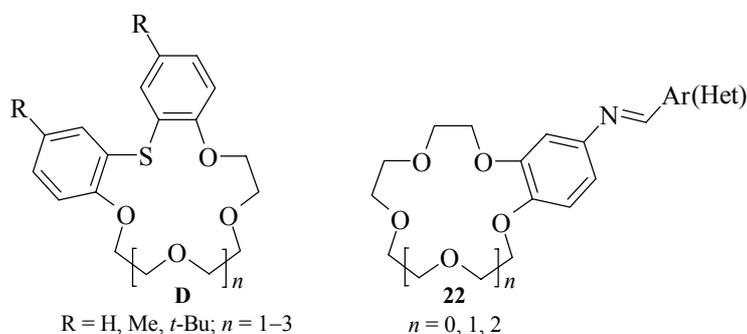
Схема 4



Оптимизированы условия восстановления гидразингидратом нитропроизводных ВРСЕ и ДВРСЕ в диоксане, в присутствии 5% Pd/C – соответствующие амины [10] получаются гладко и с выходами, близкими к количественным. Отметим, что аналогичным образом синтезированы диаминопроизводные ВРСЕ и ДРОСЕ (см.

схему 3). В отличие от продуктов конденсации карбонильных производных ВСЕ с аминами, соответствующие основания Шиффа (SB) аминоВСЕ изучены значительно меньше. Между тем, такие СЕ могут быть перспективными синтонами для получения, например, соответствующих N-арилметиленаминоВСЕ и других производных, а также для иммобилизации СЕ на поверхности различных носителей. Мы синтезировали более 30 ранее не описанных СЕ (**22**), взаимодействием соответствующих аминоВСЕ с разнообразными ароматическими и гетероароматическими альдегидами в водном этаноле, в присутствии уксусной кислоты. Максимальные выходы (70–93%) SB (**22**) достигнуты при практически полной конверсии исходных аминов.

Взаимодействием (аналогично схеме 1) соответствующих дитозилатов олигоэтиленгликолей и 2,2'-дигидроксидифенилсульфидов (DHDPS) получены серусодержащие DBСЕ (**D**) [7], сведения о которых в литературе нами не обнаружены. Выявлены наиболее рациональные подходы к синтезу подобного рода дифенилсульфидных СЕ (DPSCE).



Показано, в частности, что 5,5'-диалкилпроизводные макроциклов **D**, в отличие от родственных DPOСE, целесообразнее получать не алкилированием незамещенных DPSCE, а из 5,5'-диалкил-DHDPS. Согласно данным PCA, макроциклы DPSCE имеют типичную для СЕ коронобразную конформацию, искаженную из-за наличия арилов. Псевдодиэдральный угол между бензольными кольцами составляет 55–62°, что заметно меньше, чем в молекулах DPOСE.

Разработаны методы синтеза комплексов алифатических и циклоалифатических СЕ, ВСЕ и DBСЕ с галогенхроматами  $KCrO_3Hal$  и дипероксогалогенхроматами  $KCrO_5Hal$  ( $Hal = F, Cl, Br$ ). Обнаружена высокая эффективность и селективность окисления спиртов комплексами СЕ· $KCrO_3Hal$  и СЕ· $KCrO_5Hal$  до альдегидов (кетонов) [11]. Например, комплекс  $DCH18C6 \cdot KCrO_3F$  количественно окисляет бензиловый спирт (BAlc) до бензальдегида (BAld) в 8 раз быстрее реагента Кори – хлорохромата пиридиния. Полученные результаты позволили разработать метод окисления спиртов взвесью  $KCrO_3Hal$  в дихлорметане [12], используя СЕ как РТС. Среди незамещенных ВРСЕ максимальную активность проявляет 17-членный макроцикл:  $BP17C5 > BP20C6 > BP14C4$ ; в ряду DPOСE конверсия BAlc растет с уменьшением размера цикла:  $[1.4]DB15C5 > [1.5]DB18C6 > [1.6]DB21C7$ . Как правило, введение двух *tert*-бутильных групп (DTB) в ВРСЕ и DPOСE приводит к заметному увеличению активности. Повышенную активность проявляют также

окта- и декадентатные "димеры" (5, 17 и 18). Вместе с тем, однозначно выраженное влияние дентатности СЕ на обсуждаемые свойства не обнаружено. При всей условности липофильности, как параметра (дескриптора) оценки каталитических свойств СЕ в системе "твердое тело = жидкость", для большинства изученных СЕ (более 30 соединений) отмечается явный рост активности по мере увеличения их липофильности: в "массиве" сопоставленных СЕ можно выделить два "семейства" СЕ, в каждом из которых отмечается достаточно тесная связь ( $r > 0.90$ ) между конверсией ВАлс и липофильностью СЕ. Однако, выявить какой-либо единый структурно-топологический признак (фактор), определяющий активность СЕ в каждом из "семейств" не удается.

Ряды каталитической активности исследованных СЕ в N-алкилировании бензимидазола, индола и карбазола бензилбромидом и O-алкилировании фенола эфирами  $\alpha$ -бромкарбоновых кислот в присутствии взвесей карбонатов либо гидроксида натрия (калия) в бензоле имеют практически одинаковый характер: [1.5]DB18C6  $\approx$  BP17C5  $\approx$  [2.4]DB18C6  $>$  [3.4]DB21C7  $\approx$  DB15C5  $\approx$  DCH18C6  $\approx$  15C5  $\approx$  18C6  $\gg$  [3.3]DB18C6. Примечательно, что активность "несимметричных" [1.5]DB18C6 и [2.4]DB18C6 заметно выше таковой "симметричного" изомера [3.3]DB18C6 [6]. Эти результаты позволяют предложить общий способ алкилирования замещенных 1,3-бензимидазолов, индолов, карбазолов и 1,3-нафтимидазола 4(CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>)-замещенными бензилбромидом, используя СЕ как РТС. В аналогичных условиях можно гладко алкилировать 1,3-бензимидазолы и эфирами  $\alpha$ -бромкарбоновых кислот.

Все исследованные СЕ и их ациклические аналоги (более 180 соединений) не оказывают действие на рост грамотрицательных микроорганизмов (*E.coli K-12* и *Agrobacterium tumefaciens*), в то время как некоторые ВРСЕ, ДРОСЕ, а также "несимметричные" ДВСЕ [6] подавляют рост простых периодических культур следующих грамположительных микроорганизмов: *Micrococcus lysodeiicticus*, *Staphylococcus aureus P-209*, *Bacillus subtilis BKMB-428* и *Streptococcus lactis*. Обнаружено, что в ряду ВРСЕ (2–4), ДРОСЕ (14–16) и их производных минимальная подавляющая концентрация (МПК) СЕ падает с увеличением его дентатности и введением ДТВ-групп. Сопоставляя противомикробные свойства (на примере *Micrococcus lysodeiicticus*) обсуждаемых СЕ с их каталитической активностью в интерфазном окислении ВАлс, в анализируемом массиве данных можно выделить четыре "семейства", внутри которых обнаруживается тесная ( $r > 0.92$ ) связь между величинами МПК и конверсией ВАлс. Однако признаки структурного подобия СЕ, составляющих эти "семейства", отмечаются далеко не всегда. Сопоставление противомикробных свойств тех же СЕ с их липофильностью приводит к картине, качественно подобной той, что наблюдается в случае межфазного катализа СЕ окисления ВАлс взвесью KCrO<sub>3</sub>Cl. А именно, весь "массив" СЕ можно разделить на два "семейства" с тесной симбатной связью ( $r > 0.94$ ) между МПК и ClogP. Однако, заметно отличается от предыдущего "состав" СЕ, образующих эти "семейства". На основании изложенного, можно с большой осторожностью предположить, что характер (специфика) взаимодействия изученных СЕ с поверхностью мембраны клетки микроорганизма либо твердого KCrO<sub>3</sub>Cl, является одним из доминирующих факторов, определяющих противомикробные и каталитические (интерфазный катализ) свойства обсуждаемых СЕ.

Вместе с тем, анализируя выявленные (подчеркнем, локальные) тенденции влияния структуры на рассматриваемые "макрохарактеристики" СЕ, нельзя исключать такие важные факторы, как ионофорные и комплексообразующие свойства исследованных соединений, а также "реакционную способность" образующихся комплексов. Отметим, например, что замещение на серу атома кислорода в DPO фрагменте СЕ типа **B**, приводит к полной потере противомикробной активности DPSCE (**D**).

Нам представляется, что изложенное позволяет, с одной стороны, более обоснованно реализовать направленный синтез СЕ с заданными свойствами, а с другой – осуществить методами QSPR/QSAR молекулярный дизайн и прогноз СЕ с оптимизированной ("специализированной") структурой.

### Литература

1. Золотов Ю.А., Кузьмин Н.М., *Макроциклические соединения в аналитической химии*, М.: Наука, 1993.
2. Яцимирский К.Б., Кольчинский А.Г., Павличук В.В., Таланова Г.Г., *Синтез макроциклических соединений*, Киев: Наукова думка, 1987.
3. Грагеров И.П., *Краун-соединения в органическом синтезе*, Киев: Наукова думка, 1994.
4. Grygorash R.Ya., Shishkin O.V., Shishkina S.V., et al., *Abstr. 27th Int. Symp. on the Macrocyclic Chemistry*, Utah (USA), 2002, p. A35.
5. Grygorash R.Ya., Shishkin O.V., Shishkina S.V., et al., *Abstr. 2d Int. Symp. "Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Architectures"*, Kazan (Russia), 2002, p. 97.
6. Kamalov G.L., Kotlyar S.A., *Abstr. 14th Conf. "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry"*, Chisinau (Rep. Moldova), 2002, p. L14.
7. Григораш Р.Я., Ткачук В.В., Котляр С.А., Камалов Г.Л., *Тез. 15-ой междунар. научн.-техн. конф. "Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии" РЕАКТИВ-2002*, Уфа (Россия), 2002, с. 62.
8. Котляр С.А., Городнюк В.П., Григораш Р.Я., Якшин В.В., *Журн. прикл. хим.* **1998** 71 (9) 1569.
9. Городнюк В.П., Григораш Р.Я., Чуприн Г.Н., Котляр С.А., *ЖОХ* **1998** 68 (6) 1051.
10. Котляр С.А., Городнюк В.П., Григораш Р.Я., Чуприн Г.Н., *ЖОХ* **1998** 68 (7) 1189.
11. Котляр С.А., Чуприн Г.Н., Кирияк А.В. и др., в сб. *Перспективные процессы и продукты малотоннажной химии*, под ред. Рахманкулова Д.Л., Уфа: РЕАКТИВ, 2002, с. 173.
12. Чуприн Г.Н., Котляр С.А., Кирияк А.В. и др., в сб. *Перспективные процессы и продукты малотоннажной химии*, под ред. Рахманкулова Д.Л., Уфа: РЕАКТИВ, 2002, с. 76.

## Biogenetic-type synthesis of (+)-cymbodiacetal, a constituent of *Cymbopogon martini*

Kamat S.P.\*, D'Souza A.M.\*, Paknikar S.K.\*\*,  
Dev V.\*\*\*, Beauchamp P.S.\*\*\*

\*Department of Chemistry, Goa University, Goa, 403206 India

\*\*Sidharth Chemicals, Kundai Industrial Estate, Kundai, Goa, 403115 India

\*\*\*Department of Chemistry, California State Polytechnic University,  
Pomona CA, 91768 USA

tel.: + 91-832-245-4317, fax: + 91-832-245-2889

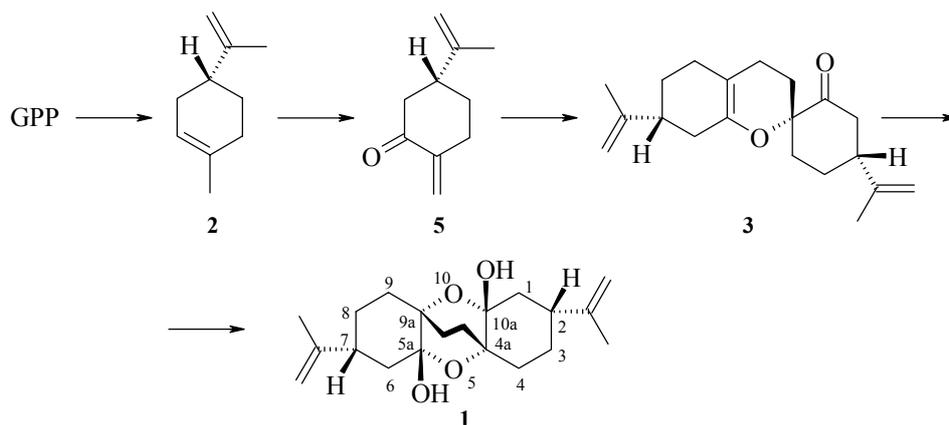
e-mail: srikamat@goatelecom.com

### 1. Introduction

Cymbodiacetal **1** was first isolated from the essential oil of the aerial parts of flowering *Cymbopogon martini*, Gramineae [1]. The structure of **1** was established by spectroscopy (mass, IR,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR) and further confirmed by X-ray diffraction studies of its 1 : 1 solvate with  $\text{CDCl}_3$ , which also established its absolute stereochemistry. The stereochemistry at C(2) and C(7) of **1** was shown to be same as that in R-(+)-limonene **2**, the other component isolated from the essential oil [1].

The biogenesis of **1** involving the key intermediate **3** (Scheme 1) looked more attractive than the earlier proposal [1] especially in view of the fact that a large number of natural dimers of the type **3** are reported to be formed by hetero-atom Diels–Alder self dimerization [2–9]. We have now synthesized (+)-cymbodiacetal **1** starting with (+)-limonene oxide **4** via key intermediate **3**. This is the first report on the synthesis of **1** [1].

Scheme 1

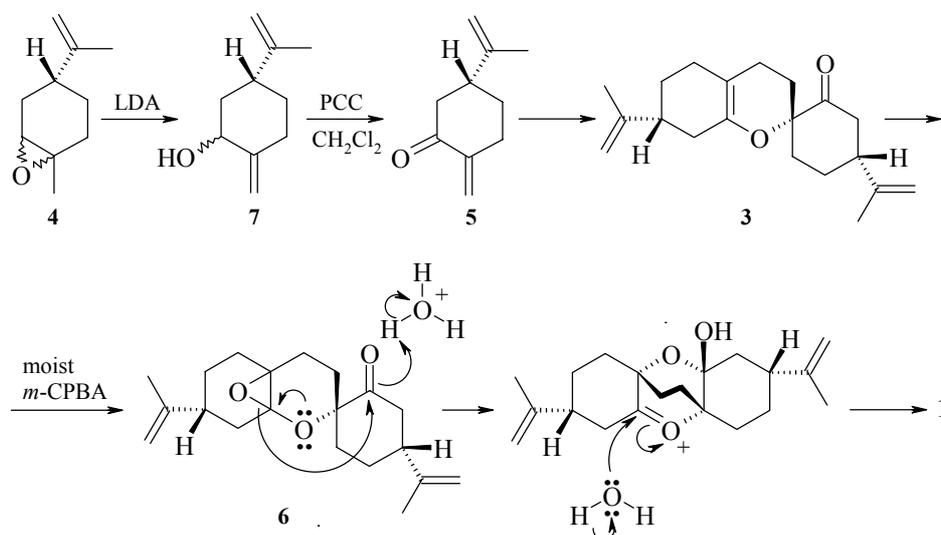


Possible biogenetic pathway for cymbodiacetal **1**

## 2. Results and discussion

Our synthetic strategy was based on the assumption that dimer **3** should be accessible through simple Diels–Alder dimerization of *o*-quinomethide **5** which in turn can be obtained from (+)-limonene oxide **4** (Scheme 2). Dimer **3** could then be transformed into monoepoxide **6** on treatment with one equivalent of moist peroxy acid. Under mild acidic conditions of the free acid formed from the peroxy acid, epoxide **6**, assisted by the participation of ether and carbonyl oxygens could open up followed by attack of water to give cymbodiacetal **1** (Scheme 2).

Scheme 2



Synthetic route to cymbodiacetal **1**

Reaction of (–)-limonene oxide with lithium diisopropylamide (LDA) to give exocarveols followed by oxidation of these allylic alcohols to give the enantiomer of **5** has been reported [10]. We used this sequence with minor modifications.

Reaction of (+)-limonene oxide **4** with LDA gave the desired allylic alcohol **7** in 81% yield [10]. As expected, the product was a mixture of two diastereomers in the ratio of 1 : 1.82 as substantiated by GC. The allylic alcohol mixture **7** was oxidized with pyridiniumchlorochromate (PCC) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  [11]. The usual work-up, followed by column chromatography on silica gel with hexane–diethyl ether (9 : 1) as the eluent, gave expected  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone **5** in 68% yield. In view of the unstable nature of **5** [10], no other physical data (except for GC/MS) were recorded for further characterization.

*o*-Quinomethides are reported [3, 6] to undergo heteroatom Diels–Alder dimerization on just standing at room temperature. Therefore, enone **5** was kept in a loosely stoppered flask at room temperature. A week later, GC of the contents of the flask showed appearance of a peak ( $\approx 10\%$ ) at retention time  $R_t = 66.5$  min, and considerable reduction in the peak size of **5** at  $R_t = 29.9$  min which disappeared almost completely at

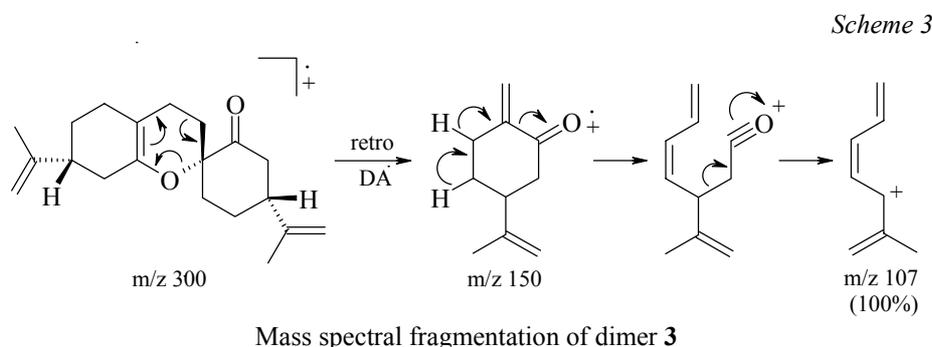
the end of 10 days. Careful column chromatographic separation over silica gel using 5% diethyl ether in hexane gave fractions rich in dimer **3** (77%) as indicated by GC. GC/MS of **3** showed prominent peaks at  $m/z$  300 ( $M^+$ , 55), 150 (23) and 107 (100) indicating that its molecular formula is  $C_{20}H_{28}O_2$ , as expected. This impure **3** was further purified to better than 97% homogeneity by HPLC using 5% diethyl ether in hexane as the mobile phase. It was used immediately for the acquisition of its  $^1H$  and  $^{13}C$  NMR data.

In the  $^1H$  NMR spectrum of **3**, the presence of a singlet at  $\delta$  1.65 (6H) and two singlets at  $\delta$  4.58 and 4.72 (2H each) supported the presence of two vinyl methyls and two  $=CH_2$ , respectively. The downfield signal at  $\delta$  2.8 (2H) indicated the presence of methylene alpha to the carbonyl. The  $^{13}C$  NMR spectrum of **3** showed distinct signals for all the twenty carbon atoms (two methyls, ten methylenes, two methines, six quaternary carbons, including the carbonyl group) indicating no element of symmetry, as expected. The complete assignments for  $^1H$  and  $^{13}C$  resonances were established by  $^1H$ - $^{13}C$  COSY experiments (HETCOR) and  $^{13}C$  DEPT spectra (Table 1).

**Table 1.**  $^1H$ - $^{13}C$  NMR correlations of dimer **3** in  $CDCl_3$

H/C atom	$\delta$ $^1H$ NMR (HETCOR)	$\delta$ $^{13}C$ NMR (DEPT)
8 or 8'	4.72	109.9 ( $=CH_2$ )
8 or 8'	4.58	108.7 ( $=CH_2$ )
4	2.25	48.5 ( $-CH$ )
3	2.8 or 2.06	43.4 ( $-CH_2$ )
4'	2.14	41.7 ( $-CH$ )
3'	2.0, 1.4	38.9 ( $-CH_2$ )
6	2.05	33.0 ( $-CH_2$ )
5'	1.84	28.5 ( $-CH_2$ )
5	1.66, 1.25	27.7 ( $-CH_2$ )
10'	2.04, 1.4	27.3 ( $-CH_2$ )
6'	1.95, 1.55	25.4 ( $-CH_2$ )
10	1.97, 1.73	22.6 ( $-CH_2$ )
9 or 9'	1.65	20.9 ( $-CH_3$ )
9 or 9'	1.65	20.3 ( $-CH_3$ )

The genesis of the major fragment ions in the mass spectrum of **3** is shown in Scheme 3.

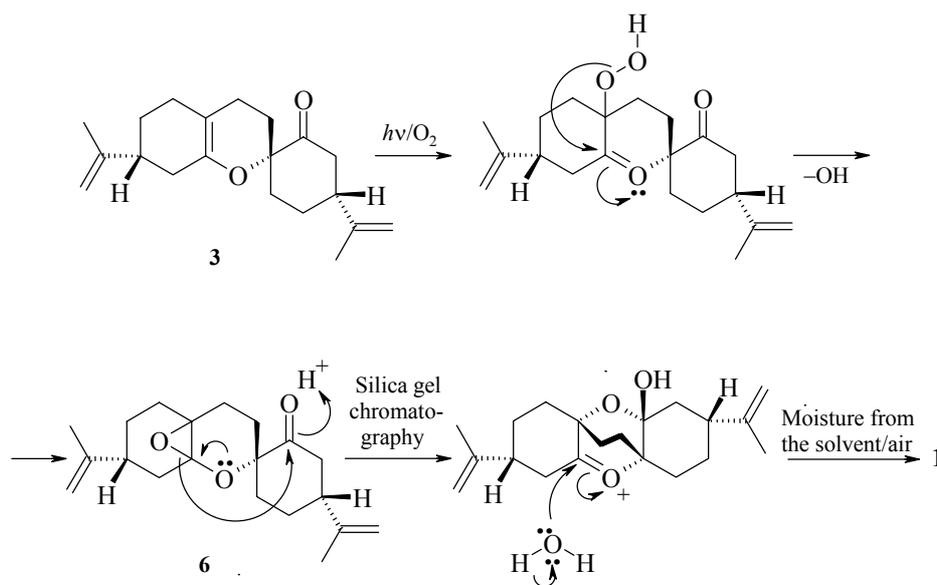


The transformation of **3** into (+)-cymbodiacetal **1** took place in an unusually simple manner, supporting the proposed biogenetic pathway (Scheme 1).

An interesting observation was made while handling **3**. It was difficult to obtain **3** in pure form. The GC/MS of even 97% pure **3** showed a peak at  $m/z$  316 in addition to the molecular ion ( $m/z$  300) expected for **3**. A reasonable explanation to this observation was the formation of epoxide **6** having molecular formula  $C_{20}H_{28}O_3$ . Therefore, we thought of leaving the dimer exposed to diffused daylight expecting to obtain desired epoxy intermediate **6**. Indeed, **6** must have been formed (not characterized), because chromatography of **3** over silica gel exposed to daylight for two days gave a crystalline compound (m.p. 213°C) and identified as cymbodiacetal **1**. Direct comparison of the spectral data, (IR,  $^1H$  and  $^{13}C$ ) unambiguously established the identity of the synthetic product with the natural cymbodiacetal **1** [1].

A probable mechanism for the formation of **6** by air oxidation [12, 13] of **3** and its conversion to **1** is presented in Scheme 4.

Scheme 4



A probable mechanism for the formation of **6** and its conversion to **1** from **3**

A pertinent question that arises from the observed direct formation of **1** from **3** by air oxidation followed by silica gel chromatography is, whether cymbodiacetal **1** a natural product, or an artifact? We believe **1** to be a natural product, which is formed by a [4+2]-cycloaddition reaction catalyzed by hetero-atom Diels–Alderase [14]. In conclusion, we have successfully carried out biomimetic synthesis of (+)-cymbodiacetal **1**.

### 3. Experimental

#### 3.1. General

Chemical shifts are expressed in parts per million ( $\delta$ ) relative to TMS as the internal standard.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded in  $\text{CDCl}_3$  with a Varian Gemini 300 MHz or Bruker WT 300 MHz FT-NMR spectrophotometer. IR spectra were recorded with a Shimadzu 8101A FT-IR spectrophotometer.

#### 3.2. (5*R*)-2-Methylene-5-(1-methylethenyl)-1-cyclohexanol (**7**)

A solution of *n*-butyllithium in hexane (0.12 mol, 85.5 mL, 1.4 M) was added to 11.1 g (0.11 mol) of diisopropylamine in anhydrous diethyl ether (300 mL) at  $0^\circ\text{C}$  under  $\text{N}_2$  atmosphere. After being stirred for 10 min, R-(+)-limonene oxide **4** [15.2 g, 0.10 mol, purchased from Aldrich Chem. Co (Aldrich 21832-4) as a mixture of *cis* and *trans* isomers] in anhydrous diethyl ether (60 mL) was added dropwise over a period of 30 min. The resulting reaction mixture was warmed to room temperature and then stirred for 12 h. The reaction mixture was cooled in an ice-bath and water (300 mL) was added. The ether phase was separated and washed successively with 100 mL of 2N HCl, water, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , and saturated NaCl. The aqueous phase and each washing was extracted two times each with 50 mL portions of diethyl ether. The ether extracts were combined, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and distilled under reduced pressure through a short distillation head to yield **7** (81%). GC analysis of **7** indicated it to be a mixture of two diastereomers having  $R_t = 27.95$  and 30.1 min in the ratio 1:1.82 and was used in the next reaction without further purification. IR (film),  $\nu_{\text{max}}$ : 3370 (OH), 2930, 2850, 1640 (C=C), 1430, 890  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 3.3. (5*R*)-2-Methylene-5-(1-methylethenyl)-1-cyclohexanone (**5**)

A solution of the diastereomeric mixture of **7** (3.0 g, 20 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) was added to a suspension of PCC (3.0 g) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 mL) and stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was diluted with diethyl ether (110 mL), stirred for one minute and allowed to stand overnight. The solvent was decanted from the residue (tarry mass) and successively extracted with 7% NaOH (3% 65 mL), 10% HCl (3% 10 mL), saturated  $\text{NaHCO}_3$  (2% 50 mL), saturated NaCl (50 mL) and dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ . Evaporation of the solvent gave viscous oil (2.38 g, 80.4%). TLC of this oil with hexane–diethyl ether (9 : 1) showed a single spot under UV. However, GC showed a major peak (67.6%) at  $R_t = 29.9$  min in addition to some minor peaks. Therefore, it was purified by column chromatography over silica gel using hexane–diethyl ether (9 : 1) as the eluent to give **5** (2.013 g, 68%) as colorless oil.

#### 3.4. Dimerization of enone **5** to **3**

Enone **5** was kept in a loosely stoppered flask for a period of one week. GC showed a peak ( $\approx 10\%$ ) at  $R_t = 66.5$  min (**3**) and a decrease in size of the peak at  $R_t = 29.9$  min corresponding to **5**. At the end of ten days, the peak at  $R_t = 29.9$  min almost completely disappeared, while the size of the peak at  $R_t = 66.5$  min increased correspondingly. TLC with hexane–diethyl ether (19 : 1) showed a faint spot different from and just above that

of **5**. Column chromatography over silica gel and elution with hexane–diethyl ether (19 : 1) gave fractions rich in peak at  $R_t = 66.5$  min (GC) and were combined. GC/MS of the major peak (77% intensity) showed  $m/z$  (rel. intensity) 300( $M^+$ , 55), 151(23), 135(28), 107(100), 95(50), 79(47), 67(32), 55(36), 41(30) indicating it to be the dimer **3**, molecular formula  $C_{20}H_{28}O_2$ . Further purification of a small sample (< 50 mg) by preparative HPLC using 5% diethyl ether in hexane as the eluent gave 97.4% pure (GC) dimer **3** (11 mg). The purified sample did not solidify.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.65 (6H, s,  $2CH_3$ ), 1.4–2.3 (16H s, m,  $7CH_2$  and  $2CH$ ), 2.8 (2H, t<sup>1</sup>,  $J = 12.1, 11.6$  Hz,  $-CH_2-CO$ ), 4.58 (2H, s,  $-C=CH_2$ ), 4.72 (2H, s,  $-C=CH_2$ );  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  20.3 (C-9 or C-9'), 20.8 (C-9 or C-9'), 22.6 (C-10), 25.4 (C-6'), 27.3 (C-10'), 27.7 (C-5), 28.5 (C-5'), 33.0 (C-6), 38.9 (C-3'), 41.7 (C-4'), 43.4 (C-3), 48.5 (C-4), 79.3 (C-1), 105.5 (C-1'), 108.7 (C-8 or C-8'), 109.9 (C-8 or C-8'), 143.8 (C-2'), 147.4 (C-7 or C-7'), 149.2 (C-7 or C-7'), 212.4 (C-2);  $^{13}C$  NMR-DEPT, see Table 1. GC/MS of the minor (10%) peak showed  $m/z$  (rel. intensity) 316( $M^+$ , 43), 163(26), 149(58), 135(72), 120(100), 107(86), 95(48), 79(57), 67(40), 55(53), 41(38) indicating it to be the epoxide **6**, molecular formula  $C_{20}H_{28}O_3$ .

### 3.5. *Cymbodiacetal* (**1**)

The remaining portion of impure **3** (1.0 g) on chromatography over silica gel in diffused daylight and elution with hexane:diethyl ether (4:1) gave colorless needles (0.288 g), m.p. 213°C. (206–207°C [1]);  $[\alpha]_D = +24.2$ ,  $CHCl_3$  ( $+26^\circ \pm 5^\circ$ ,  $CHCl_3$  [1]); IR (KBr),  $\nu_{max}$ : 3379 (OH), 2941, 1649, 1450, 1180, 1128, 1080, 1006, 891  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.68 (3H, s,  $CH_3$ ), 1.49–1.92 (6H, m, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>-H, s), 2.09 (1H, m, C<sub>1</sub>-H, s), 4.66 (2H, s,  $=CH_2$ );  $^{13}C$  NMR ( $CD_3OD$ , 300 MHz)  $\delta$  21.1 ( $CH_3$ ), 27.3 (C-1 or C-3), 27.5 (C-1 or C-3), 34.1 (C-11), 41.9 (C-2 or C-4), 42.4 (C-2 or C-4), 72.8 (C-4a), 98.9 (C-5a), 109.1 ( $=CH_2$ ), 150.7 ( $-C=CH_2$ ).

### References

1. Bottini A.T., Dev V., Garfagnoli D.J., *et al.*, *Phytochemistry* **1987** 26 (8) 2301.
2. Carreiras M.C., Rodriguez B., Lopez-Garcia R.E., Rabanal R.M., *Phytochemistry* **1987** 26 (12) 3351.
3. Kakiuchi K., Ue M., Takeda M., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1987** 35 (2) 617.
4. Richer J.C., Arlotto R., *Can. J. Chem.* **1975** 53 3294.
5. Whittaker D., Banthrope D.V., *Chem. Rev.* **1972** 305.
6. Hikino H., Aota K., Takemoto T., *Chem. Pharm. Bull.* **1967** 15 (12) 1929.
7. Nakajima T., *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1962** 82 1278.
8. Klinck R.E., de Mayo P., Stothers J.C., *Chemistry and Industry* (London) **1961** 471.
9. Takemoto T., Nakajima T., *Yakugaku Zasshi* **1957** 77 1157.
10. Wang Q., Fan S.Y., Wong N.C., *et al.*, *Tetrahedron* **1993** 49 (3) 619 and ref. 16 within.
11. Ghisalberti E.L., Jefferies P.R., Stuart A.D., *Aust. J. Chem.* **1979** 32 1627.
12. Lösing G., Degener M., Matheis G., *Dragoco Report* **1998** 4 181.
13. Ngo K., Wong W., Brown G.D., *J. Nat. Prod.* **1999** 62 549.
14. Rasser F., Anke T., Sterner O., *Tetrahedron* **2002** 58 7785.

<sup>1</sup>Triplet observed due to overlap of the inner peaks of the two doublets expected from the two diastereotopic protons.

## Илиды серы в синтезе гетероциклических соединений

Карцев В.Г.<sup>1</sup>, Лакеев С.Н.<sup>2</sup>, Майданова И.О.<sup>2</sup>,  
Галин Ф.З.<sup>2</sup>, Толстиков Г.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*InterBioScreen*

119019, Москва, а/я 218

<sup>2</sup>*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН*

450054, Уфа, просп. Октября, 71

Представлен доклад, посвященный обзору публикации и патентов последних 15 лет по использованию илидов серы в синтезе гетероциклических соединений, систематизированный по типу образующихся гетероциклов [1]. Большое внимание уделено 1,2- и 2,3-сигматропным перегруппировкам циклических стабилизированных и нестабилизированных сульфониевых илидов, протекающих с образованием гетероциклических структур, а также стерео-, регио- и энантиоселективным синтезам природных продуктов. Описаны реакции внутримолекулярной циклизации стабилизированных илидов серы, полученных на основе  $\alpha$ - и  $\beta$ -аминокислот, приводящие к образованию N-содержащих пяти- и шестичленных гетероциклов. Приведены примеры использования тиокарбонильных илидов в синтезе природных соединений и O-, N- и S-содержащих гетероциклов. Представлены наиболее интересные примеры реакций циклоприсоединения илидов серы к алкенам, протекающие с образованием 5-членных S-содержащих гетероциклов. В таблице 1 приведены примеры биологической активности различных классов серусодержащих гетероциклов, представленных в базе данных WDA, DERWENT-2000 [2], а также механизмы их действия.

**Таблица 1.** Примеры биологической активности различных классов серусодержащих гетероциклов и механизмы их действия

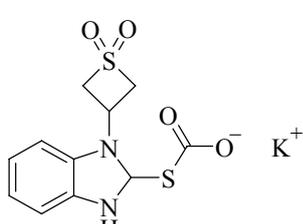
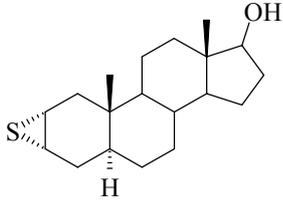
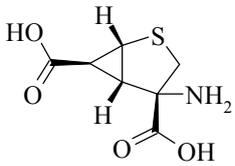
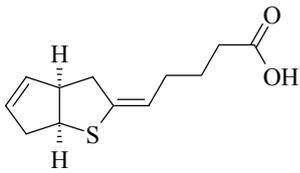
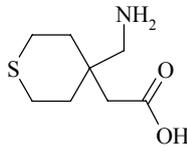
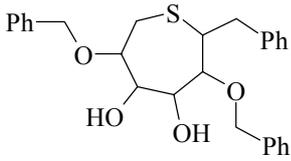
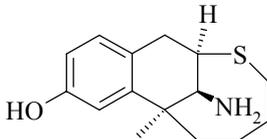
Формула	Вид активности	Механизм действия	Название	Лит.
	Antibacterial, immunosuppressive, cytostatic, antianemic	Cytochrome-P450-inhibitor, antioxidant	Thiethazole	[3]

Таблица 1. Продолжение

	Osteopathic		Mepitostane, Epitostanol	[4]
	Neuroprotective, cerebroprotective	Glutamate-agonist-2, Glutamate-agonist-3	LY-379268, LY-389795	[5]
	Antiulcer	Gastric-secretion-inhibitor	WD-94-013318*	[6]
	Anticonvulsant, nootropic, antidepressant, tranquilizer, analgesic, antiparkinsonic	Gabaminergic	WD-97-010381	[7]
	Anti-HIV	HIV-protease-inhibitor	WD-98-011946	[8]
	Analgesic, neuroprotective	Opioid-Mu	WD-98-004406	[9]

\*Здесь и далее: WD-00-000000 – это код соединения в Derwent Databases [2].

Таблица 1. Продолжение

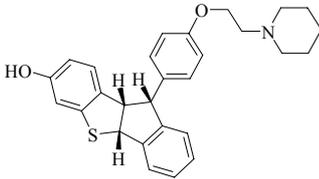
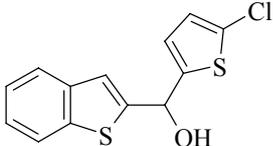
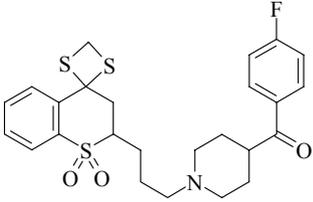
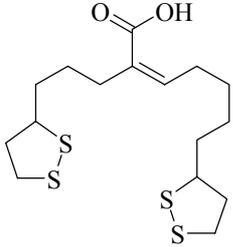
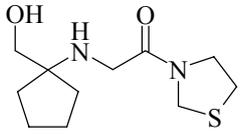
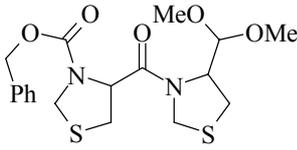
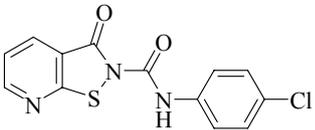
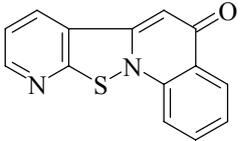
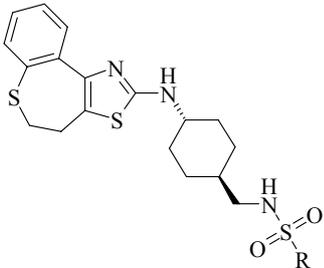
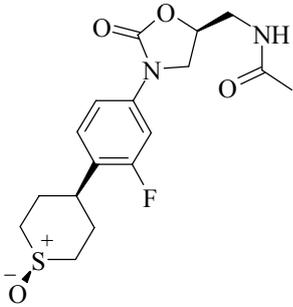
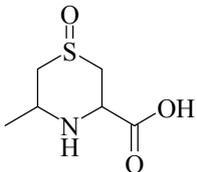
	Endocrine, antilipemic, cytostatic, vasotropic	Estrogen-antagonist	WD-98-004113	[10]
	Nootropic, neuroprotective	Amyloid-protein-antagonist-β	WD-99-006545	[11]
	Cardiovascular, cerebroprotective, cardiant, vasotropic, antiarrhythmic, antiarteriosclerotic, hypotensive, antiinflammatory	Antiserotonin-2	WD-97-000100	[12]
	Cytoprotectant, hypotensive, antiasthmatic, tranquilizer, neuroprotective, anti-HIV, antacid, anti-inflammatory, antiulcer, nephrotropic	Antioxidant, nitric-oxide antagonist	WD-2000-007640	[13]
	Antidiabetic	Dipeptidyl-peptidase-inhibitor-IV	WD-2000-011473	[14]
	Nootropic	Vasopressin-agonist	ZTTA-1	[15]

Таблица 1. Продолжение

	Hypotensive, diuretic	ACE-inhibitor, neutral- endopeptidase- inhibitor	ER-32935	[16]
	Anticoagulant	Thrombin- inhibitor	WD-97- 012035	[17]
	Immuno- suppressive	Tyrosine- kinase- inhibitor	WD-98- 011590	[18]
	Cardiovascular, inotropic	Calcium- antagonist	Ho-7	[19]
	Endocrine-Gen.	Tyrosine- kinase- inhibitor	WD-97- 001705	[20]

Таблица 1. Продолжение

	Cytostatic	NADH-oxidase-inhibitor	WD-98-012067	[21]
	Antiarthritic	Interleukin-1-β-inhibitor	WD-94-002888	[22]
	Vasotropic, antiinfertility, antidepressant, anticonvulsant, hypotensive, cerebroprotective, hemostatic, cardiant, sedative	Neuropeptide-antagonist-Y5	WD-2000-013369	[23]
	Antibacterial	Protein-synthesis-inhibitor	PNU-177780, PNU-176797	[24]
	Antilipemic, antiarteriosclerotic	MTP-inhibitor, VLDL-antagonist	WD-99-016459	[25]

**Таблица 1.** Продолжение

	Anti-inflam- matory	Elastase- inhibitor	PNU- 156575	[26]
	Cardiant, hypotensive	Vasopepti- dase-inhibitor	BMS- 198433, BMS- 253653	[27]
	Anti-HIV	HIV-Protease- inhibitor-1	GS-4234, GS-4263	[28]
	Antidiabetic	Hypoglycemic	Kotalanol	[29]

Доклад сделан по материалам обзора, полный текст которого опубликован: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 206.

## Литература

1. Карцев В.Г., Лакеев С.Н., Майданова И.О. и др., в кн. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*, под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 206.
2. *RWDI/WDA Derwent Databases*, London, 2000.
3. Sadykov R.F., Sibiryak S.V., Kataev V.A., Sergeeva S.S., *Proc. XIII Int. Congr. on Pharmacology*, Munich, Germany, 1998, P52.28.
4. Jpn. Patent 7 215 878, 1995.
5. Bond A., Hicks C.A., Ward M.A., *et al.*, *Proc. Eur. Forum Neuroscience 2000*, Brighton (UK), 2000, poster 106.05.
6. Passarotti C.M., Valenti M., Grianti M., *Boll. Chim. Farm.* **1994** 133 (9) 510.
7. Horwell D.C., Bryans J.S., Kneen C.O., Ratcliffe G.S., World Patent 29 101, 1997.
8. Bischofberger N.W., Choung U.K., Kwawczyk S.H., *et al.*, US Patent 5 811 450, 1998.
9. Dixit D.M., DiMaio J., Lemaire S., *Proc. 215th Am. Chem. Soc. National Meeting*, Dallas, 1998, poster MEDI 139.
10. Bell M.G., Muehl B.S., Winter M.A., Eur. Patent 832 891, 1998.
11. Jpn. Patent 11 116 476.
12. Mizuno A., Shibata M., Iwamori T., Inomata N., Eur. Patent 749 971, 1997.
13. Haj-Yehia A., World Patent 31 060, 2000.
14. Villhauer E.B., US Patent 6 107 317, 2000.
15. Taniguchi A., Yamamoto T., Watanabe S., *Proc. 67th Ann. Meeting Jpn. Pharmacol. Soc.*, Kyoto, 1994, P-645.
16. Matsuoka T., Saito M., Mori N., *et al.*, *Jpn. J. Pharmacol.* **1996** 71 (Suppl. 1) 146.
17. Tarazi M., DiMaio J., Siddiqui M.A., *Proc. 214th Am. Chem. Soc. National Meeting*, Las Vegas, 1997, poster MEDI 052.
18. Tu N.P., Madar D.J., BaMaung N.Y., *et al.*, *Proc. 216th Am. Chem. Soc. National Meeting*, Boston, 1998, poster MEDI 261.
19. Studenik C., Lemmens-Gruber R., Heistracher P., *Gen. Pharmacol.* **1999** 33 (4) 319.
20. Sawyer T.K., *Proc. II Winter Conference on Medicinal and Bioorganic Chemistry*, Steamboat Springs, Colorado (USA), 1997, L-30.01.97.
21. Alonso M., Manu M., Arteaga C., *et al.*, *Proc. XV Int. Symp. on Medicinal Chemistry*, Edinburgh (Scotland), 1998, P344.
22. Miller W.H., Pinto D.J.P., McHugh R.J.Jr., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994** 4 (6) 843.
23. Marzabadi M.R., Wong W.C., Noble S.A., US Patent 6 124 331, 2000.
24. Friis J.M., Shobe E.M., Palandra J., *et al.*, *Proc. 39th Int. Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San-Francisco, 1999, poster F-569.
25. Yanagita T., Anno T., World Patent 61 015, 1999.
26. Bissolino P., Alpegiani M., Corigli R., *et al.*, *Proc. XIV Int. Symp. on Medicinal Chemistry*, Maastricht (Netherlands), 1996, poster 5.10.
27. Cohen M.B., Kostis J., Klapholz M., *et al.*, *Proc. 101st Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Century City, Los Angeles, 2000, PI-23.
28. Cherrington J.M., Mulato A.S., Fuller M.D., *et al.*, *Proc. 36th Int. Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, New Orleans, 1996, poster I3.
29. Jpn. Patent 086 653, 2000.

## Производные [1,3,4]тиадиазоло[2,3-с][1,2,4]триазина – новый класс противовирусных препаратов

Кислый В.В.<sup>1</sup>, Демченко А.М.<sup>1</sup>, Квачева З.Б.<sup>2</sup>, Лозинский М.О.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Черниговский педагогический университет  
14027, Украина, Чернигов, ул. Гетьмана Полуботка, 53

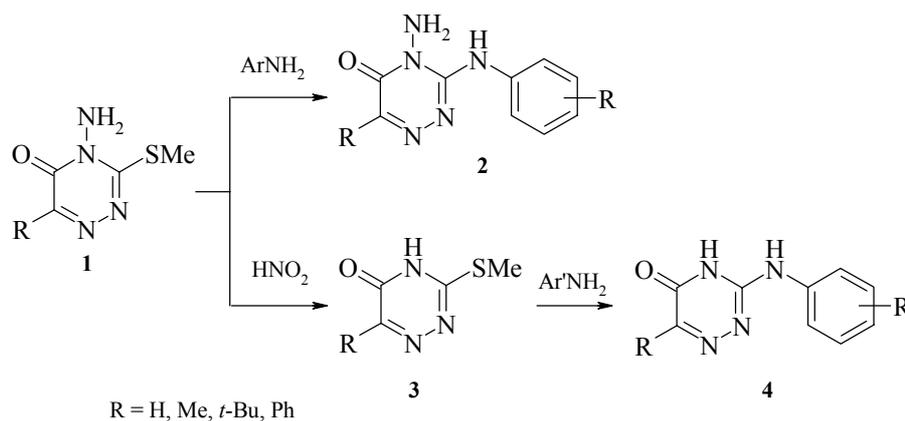
<sup>2</sup>ГУ НИИ эпидемиологии и вирусологии НАН Беларуси  
220001, Минск, ул. К. Цеткин, 14

<sup>3</sup>Институт органической химии НАН Украины  
02094, Киев, ул. Мурманская, 5

Соединения, содержащие 1,2,4-триазиновый цикл, проявляют широкий спектр биологической активности. Известны противомикробные препараты [1–3], вещества с высокой противовоспалительной и анальгезирующей активностью [4, 5], действующие на центральную нервную систему [6], активные против ВИЧ [7]. Исходными соединениями наших исследований являлись бифункциональные 4-амино-6-R-3-метилтио-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-оны **1**, полученные [8] конденсацией серии  $\alpha$ -кетокрбиновых кислот с тиокарбогидразидом и последующим алкилированием промежуточных 4-амино-6-R-3-меркапто-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-онов иодметаном в метанольном растворе метилата натрия.

Мы синтезировали ряд 4-амино-6-R-3-ариламино-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-онов **2** (схема 1) нуклеофильным замещением метилтиогруппы на остаток ариламина при сплавлении эквимолярных количеств исходных реагентов при температуре 150–160°C.

Схема 1



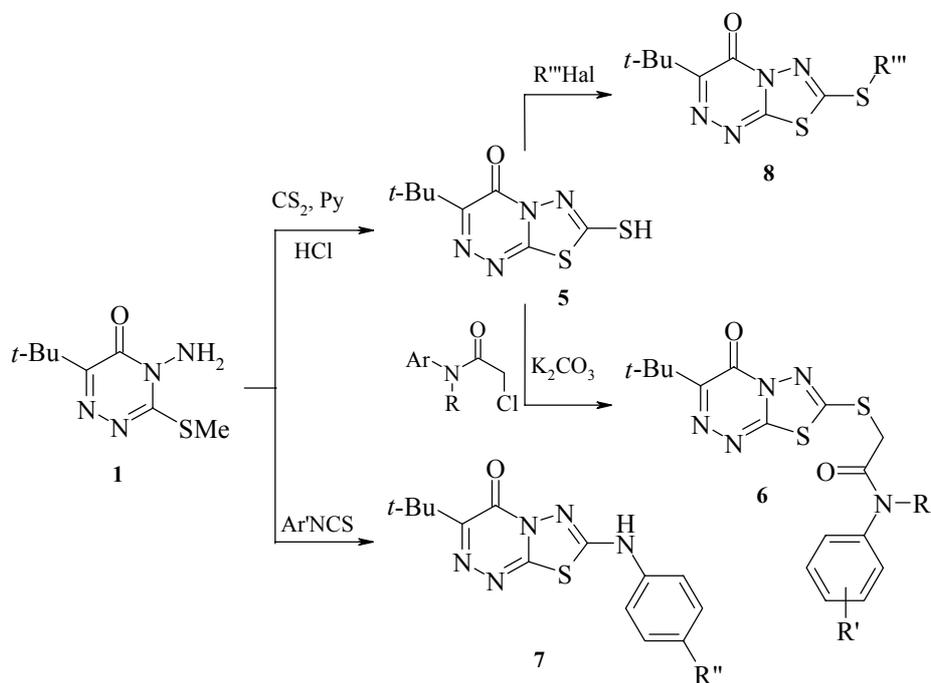
При нитрозировании ( $\text{NaNO}_2 + \text{HCl}$ ) аминотриaziнонов **1** происходит дезаминирование с образованием триaziнонов **3**, которые также вступают в реакцию

нуклеофильного замещения с ариламинами с образованием 3-ариламинозамещенных **4**. Отмечено, что N-ариламидины **4** образуются с более высокими выходами и в более мягких условиях, чем соответствующие 4-аминоамидины **2**.

В спектрах ПМР соединений **4** однопротонный синглет NH-группы триазинового кольца зарегистрирован в области 11.9–12.2 м.д. Тогда как сигнал NH-группы остатка ариламина расположен в более сильном поле при 7.5–9.6 м.д. Аналогичный сигнал амидинового протона у производных 4-аминотриазин-5-онов **2** наблюдается приблизительно в той же области спектра – 8.8–9.1 м.д. Характерной особенностью спектров соединений **2** является наличие дупротонного синглета NNH<sub>2</sub>-аминогруппы в области 5.6–5.8 м.д.

Кипячением 4-амино-6-(*трет*-бутил)-триазин-5-она **1** (R = CMe<sub>3</sub>) с трехкратным избытком сероуглерода в растворе пиридина и последующей обработкой полученной пиридиниевой соли конц. HCl с выходом 93% получен 3-(*трет*-бутил)-7-сульфанил-4*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-4-он **5** (схема 2). Алкилированием последнего замещенными α-хлорацетанилидами синтезированы соответствующие S-ацетанилиды **6**. В их спектрах ПМР присутствуют сигналы *трет*-бутильного фрагмента в виде синглета в области 1.3–1.5 м.д. Сигналы протонов метиленовой группы SCH<sub>2</sub>CO зарегистрированы при 3.8–4.5 м.д. Однопротонный синглет амидного протона соединений **6** находится в области 10.0–13.6 м.д. Сигналы ароматических протонов и их заместителей находятся в характерных для них областях спектра ПМР.

Схема 2

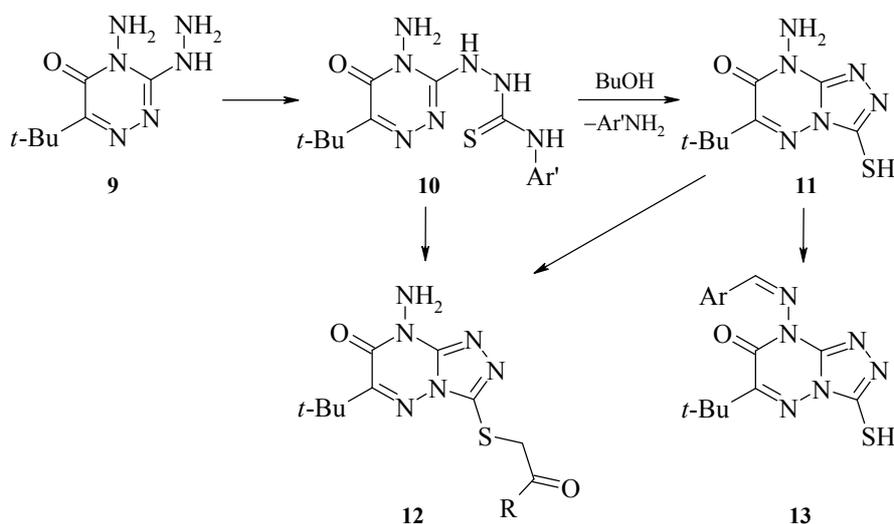


Взаимодействие эквимольных количеств бифункционального амина **1** и соответствующего ароматического изотиоцианата в растворе сухого пиридина сопровождается интенсивным выделением метилмеркаптана и образованием 7-ариламино-3-(*трет*-бутил)-4*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-4-онов **7** (схема 2). В спектрах ПМР последних девятипротонный синглет *трет*-бутильной группы зарегистрирован при 1.41 м.д. Сигнал аминного протона находится в области 10.8–10.9 м.д. и исчезает при регистрации спектра ПМР с добавлением нескольких капель D<sub>2</sub>O.

При алкилировании тиолов **5** алкилгалогенидами в сухом ацетоне в присутствии безводного карбоната калия были получены соответствующие 3-(*трет*-бутил)-7-алкилсульфанил-4*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-4-оны **8**. Наличие алкилсульфанил групп в синтезированных веществах дало возможность предполагать о вероятном вступлении их в реакцию нуклеофильного замещения с ароматическими аминами и еще одним способе синтеза *N*-ариламидинов **7**. Сплавление на масляной бане эквимольных количеств **8** и *пара*-толуидина при 170°C сопровождалось бурным выделением метилмеркаптана с образованием кристаллического продукта. Но ПМР спектр полученного соединения содержал лишний протон и был идентичен спектру вышеупомянутого соединения **4** (R' = 4-Me). Таким образом, было установлено, что взаимодействие алкилмеркаптопроизводных **8** с ароматическими аминами приводит к распаду тиадиазольного цикла конденсированной системы и образованию 3-ариламино-6-*R*-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-онов **4**.

Кипячением 6-(*трет*-бутил)замещенного триазин-5-она **1** с 80%-ным гидразингидратом был получен 4-амино-6-(*трет*-бутил)-3-гидразино-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-он **9** (схема 3), взаимодействие которого с арилизоотиоцианатами позволило получить замещенные тиосемикарбазиды **10**.

Схема 3



Кипячение последних в *n*-бутаноле сопровождается внутримолекулярной циклизацией по атому азота во втором положении триазинового кольца с отщеплением соответствующего ариламина и образованием замещенного 8-амино-3-сульфанил-триазоло-7-она **11**. Его взаимодействие в присутствии оснований как с феноцилбромидами, так и с замещенными  $\alpha$ -хлорацетанилидами приводит к соответствующим S-метилацилированным соединениям **12** (R = Ar, NHAr). Соединения **12** (R = Ar) были получены встречным синтезом при изучении взаимодействия тио-семикарбазидов **10** с ароматическими  $\alpha$ -галогенкетонами. В спектрах ПМР соединений **10–12** группа N-NH<sub>2</sub> зарегистрирована в виде дупротонного синглета в области 5.9–6.1 м.д. Взаимодействием N-аминотиола **11** с ароматическими альдегидами в присутствии каталитических количеств сильных кислот получен ряд оснований Шиффа **13**.

Структура полученных соединений доказана на основании данных ПМР и ИК спектроскопии.

Изучение противовирусной активности проводили в НИИ эпидемиологии и микробиологии НАН Белоруси (Минск). Определение токсичности исследуемых соединений и их антивирусной активности проводили в культуре, которая перевивалась с клеток почки зеленой мартышки – VGM в логарифмической фазе роста культуры (третьи сутки *in vitro*). В качестве ростовой среды использовали Дальбеко модифицированную среду Игла (ДМЕМ) с 10% эмбриональной сывороткой крупного рогатого скота и добавлением антибиотика гентамицина в дозе 100 мкг/мл. Противовирусную активность препаратов по отношению к РНК-содержащим вирусам: *Коксаки В3 (Nancy)*, *ЕСНО-30*, и ДНК-содержащего вируса простого герпеса I типа, а также определения величины химио-терапевтического индекса (ХТИ) проводили общепринятыми методами. За максимально переносимую дозу (МПД) исследуемого вещества принимали его наибольшее количество, которое не вызывало дегенерацию клеток VGM. Рабочая доза (РД) составляла половину МПД. Отсутствие цитопатического действия вирусов при добавлении препаратов и ее присутствие без препаратов свидетельствовало о наличии антивирусной активности у исследуемых соединений. Как показали исследования, противовирусную активность проявляют именно дезаминированные 3-ариламино-6-R-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-оны **4**, тогда как соответствующие им 4-N-аминопроизводные **2**, имея значительно более низкие показатели МПД, противовирусную активность не проявляют.

Как показали результаты исследований, противовирусной активностью обладают и замещенные 3-(*трет*-бутил)-4H-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-онов **6–7**, имеющие в седьмом положении системы как фрагменты  $\alpha$ -сульфаниларилцетамидов так и ариламинов. Следует отметить, что ариламины **7**, обладая широким спектром противовирусной активности и имеют более высокие химиотерапевтические индексы.

Таким образом, в результате проведенных исследований изучены возможности химической модификации гетероциклических соединений, содержащих ядро 1,2,4-триазина, обнаружена высокая противовирусная активность полученных веществ и ее зависимость от строения 1,2,4-триазинов.

## Литература

1. Hideki M., Isao A., Koichi I., Jpn. Patent 09 124 617, 1995; *Chem. Abstr.* **1997** 127 342253r.
2. Abd El-Samii, Zakaria K., El-Feky S.A., *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1995** 63 (2) 135; *Chem. Abstr.* **1995** 123 256602k.
3. Mohan J.K., *Indian J. Chem., Sect. B* **1990** 29 (7) 645.
4. Hisashi T., Hiroyoshi S., Akito T., Takatoshi I., PCT Int. Appl. WO 92 02 513, 1992; *Chem. Abstr.* **1992** 116 235661u.
5. Sztanke K., Tkaczynski T., *Acta Pol. Pharm.* **1997** 54 (2) 147.
6. Antoni T.J., Jordi F.C., PCT Int. Appl. WO 9 720 827, 1997; *Chem. Abstr.* **1997** 127 81468z.
7. El-Gendy Z., Abdel Rahman R.M., *Indian J. Heterocycl. Chem.* **1995** 4 (4) 293.
8. Dornow A., Menzel H., Marx P., *Chem. Ber.* **1964** 57 (8) 2173.

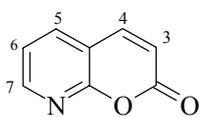
## Синтез и реакционная способность азакумаринов

Коваленко С.Н.<sup>1</sup>, Черных В.П.<sup>1</sup>, Журавель И.А.<sup>1</sup>, Карасев А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный фармацевтический университет  
61002, Украина, Харьков, ул. Пушкинская, 53

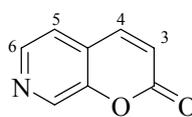
<sup>2</sup>Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина  
61077, Украина, Харьков, пл. Свободы, 4

На сегодняшний день химия азакумаринов представлена структурами семи типов:



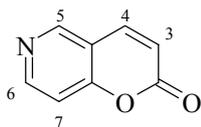
2H-пирано[2,3-*b*]пиридин-2-он

**A**



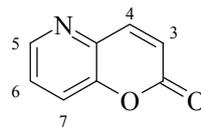
2H-пирано[2,3-*c*]пиридин-2-он

**B**



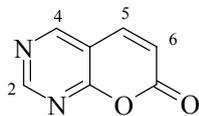
2H-пирано[3,2-*c*]пиридин-2-он

**C**



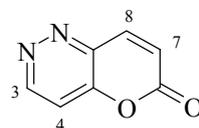
2H-пирано[3,2-*b*]пиридин-2-он

**D**



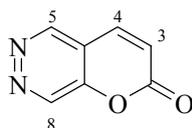
7H-пирано[2,3-*d*]пиримидин-7-он

**E**



6H-пирано[3,2-*c*]пиридазин-6-он

**F**



2H-пирано[2,3-*d*]пиридазин-2-он

**G**

Наиболее широко в синтезе азааналогов кумаринов используются различные модификации реакции Пехмана [1]. Взаимодействие гидроксипроизводных пиридина с яблочной кислотой или с эфирами  $\beta$ -оксокислот в присутствии катализаторов позволяет получать 8-азакумарины **A** с алкильными и арильными заместителями в положениях 3 и 4 пиранового фрагмента. Сложность проведения конденсации многие авторы объясняют образованием стабильных комплексов замещенных пиридина с катализатором или протонированием пиридинового азота [2, 3]. Кроме того, реакция усложняется возможностью образования побочных

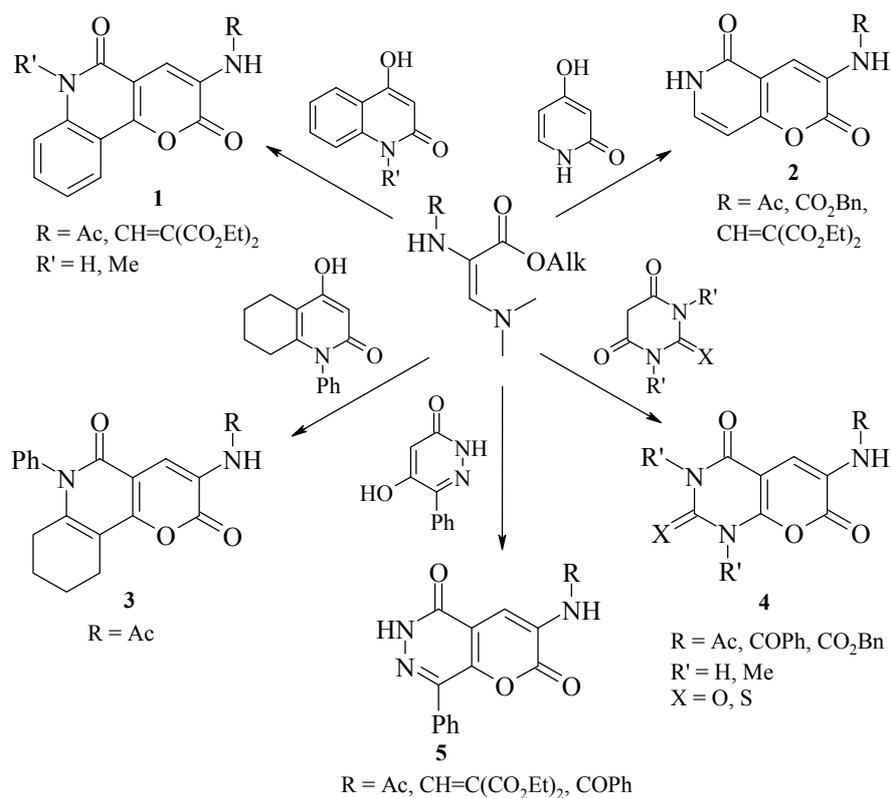
продуктов. Некоторые полученные 7-гидрокси-8-азакумарины далее использовали в синтезе азапсораленов [4, 5].

Особый интерес представляет поведение в данной реакции 2-амино-6-гидроксипиридинов. При этом на основе соединений с замещенной 2-аминогруппой (N-алкиламино, N,N-диалкиламино, N-морфолино) получен ряд 8-азакумаринов **A** [6, 7]. В случае наличия свободной аминогруппы возможно образование как азакумаринов, так и нафтиридинов. Поэтому для однозначного протекания реакции предложено проводить защиту аминогруппы этилхлорформиатом.

Использование в данной конденсации производных барбитуровой и тиобарбитуровой кислот приводит к производным 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4,7(1*H*,3*H*)-трионов (6,8-диазакумаринов **E**), на основе которых получены вещества, проявляющие антибактериальную и противогрибковую активность [8–11].

Для синтеза новых конденсированных гетероциклических систем – производных 6-азакумарина **C**, обладающих интенсивной флуоресценцией, использовали реакцию Пехмана в модификации Каппе и Майера [12–15]. При этом в реакции с 4-гидроксихинолин-2(1*H*)-онами использовали как эфиры алифатических и циклических β-оксокислот и ацетат аммония, так и готовые енамины: эфиры β-аминокротоновой, β-диметиламиноакриловой или 2-аминоциклогексен-1-карбоновой кислот.

Схема 1

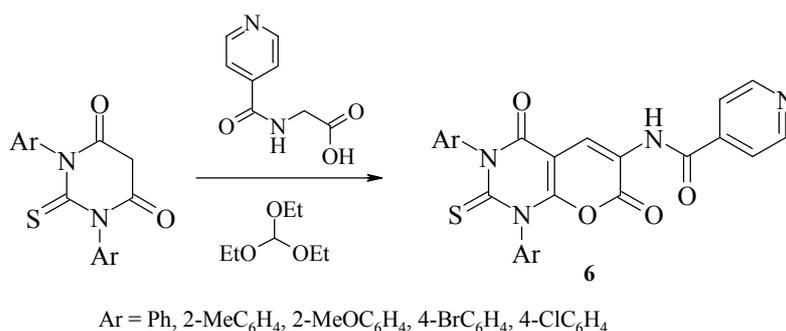


Вместо эфиров  $\beta$ -оксокислот в реакции Пехмана предложено использовать формилпроизводные СН-кислот или их синтетические эквиваленты: этоксиметиленмалонитрил, эфиры этоксиметиленмалоновой, этоксиметиленциануксусной и N,N-диметиламинометиленмалоновой кислот. При их взаимодействии с 4-гидроксипиридин-2(1*H*)-онами, N-замещенными 4-гидроксихинолин-2(1*H*)-онами, производными барбитуровых и тиобарбитуровых кислот, 5-гидрокси-6-фенилпиридазин-3(2*H*)-оном получены соединения с системами **C** (1–3), **E** (4) и **G** (5) [16–20] (схема 1).

С целью получения 3-*R*-оксиазакумаринов используют эфиры 2-гидрокси-замещенных 3-диметиламинопропеновых кислот.

Предложен удобный одностадийный способ получения соединений **6** с системой **E** трехкомпонентной конденсацией производных барбитуровой кислоты, N-ацилглицинов и C(1)-синтонов (триэтилортоформиата, диэтоксиметилацетата или диметилацетата N,N-диметилформамида) в уксусном ангидриде [21–24] (схема 2).

Схема 2

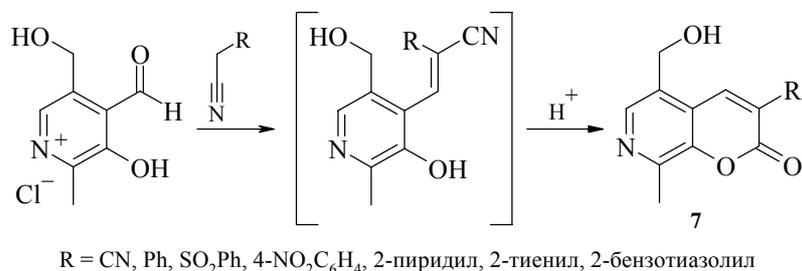


Для получения 4-гидроксиазакумаринов одним из наилучших методов является термическая конденсация гидроксипроизводных азотсодержащих гетероциклов, например, 4-гидроксихинолин-2(1*H*)-онов, и эфиров малоновой кислоты [25]. Известны и одностадийные варианты данного синтеза из N-моноалканилинов и малонового эфира [25–27].

Для получения азакумаринов с заместителями в положении 3 обычно используют реакцию Кневенагеля: взаимодействие *орто*-гидроксиальдегидов пиридина с метиленактивными соединениями в присутствии пиперидина [3]. Данный метод позволил получить ряд 5-азакумаринов **C** с арильными и гетарильными заместителями из 3-гидрокси-2-формилпиридинов и 6-азакумарины **B**, исходя из 3-формил-4-гидроксихинолин-2(1*H*)-онов. Серия работ проведена с использованием пиридоксаля, в которых авторам удалось синтезировать несколько 7-азакумаринов **7** (**B**) [28] (схема 3).

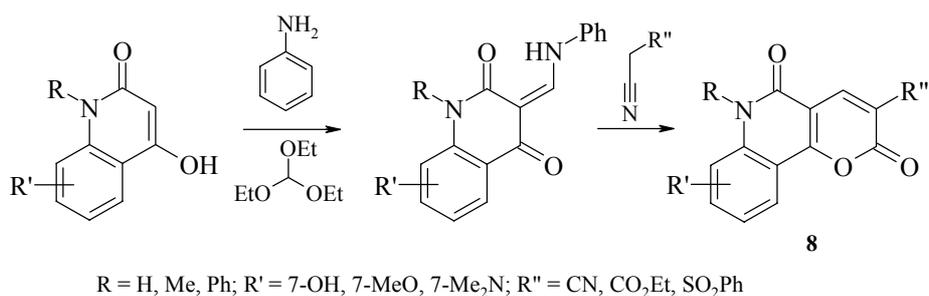
Нами разработана методика, по которой получен ряд 2-имино-5-гидрокси-метил-8-метил-2*H*-пирано[2,3-*c*]пиридин-3-карбоксамидов (также системы **B**), и изучено их поведение в реакциях с нуклеофильными реагентами.

Схема 3



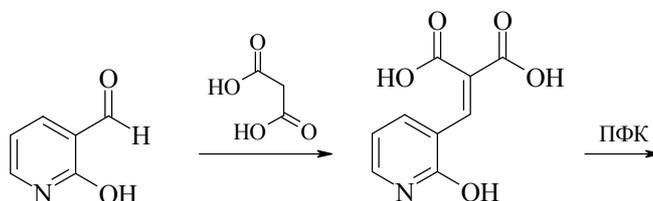
Серия работ посвящена получению конденсированных соединений **8** (C), исходя из ариленпроизводных, получаемых совместным действием ортоэфира и анилина на 1,3-дикарбонильные соединения [17, 29–31] (схема 4).

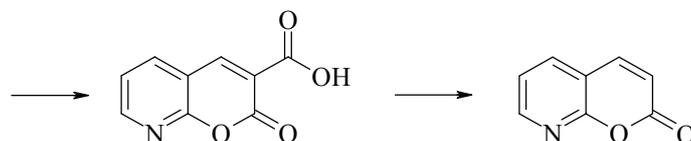
Схема 4



Взаимодействие азааналогов салициловых альдегидов с малоновой кислотой в присутствии оснований по реакции Кневенгеля–Дебнера протекает через стадию образования *E*-изомеров 3-(4-гидрокси-пиридин-3-ил)пропеновых кислот, которые при нагревании с различными циклизующими агентами (полифосфорной кислотой, гидрохлоридом пиридина) образуют 6-азакумарин С [32, 33]. 2-Гидрокси- и 2-метокси-пиридин-3-карбальдегиды в этих условиях легко образуют 8-азакумарин А [34] (схема 5).

Схема 5

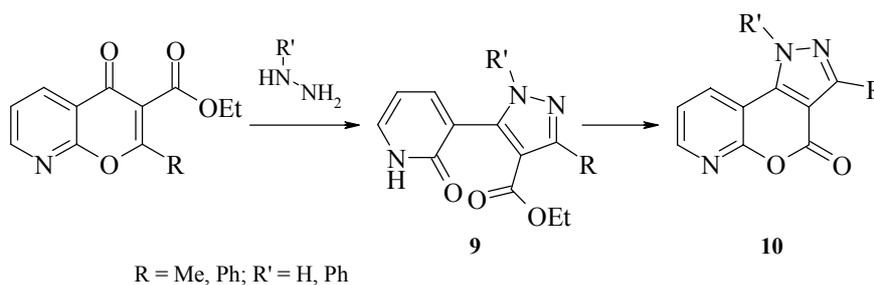




В случае использования в качестве исходных соединений гетероциклических гидроксиальдегидов широко применяют реакцию Перкина, которая дает возможность получать 3-замещенные азакумарины [32, 33, 35]. Так, реакция этоксикарбонилметилентрифенилфосфорана с 2,4-диметокси-3-формилхинолином в зависимости от условий, приводит к образованию ангулярно **С** или линейно **А** связанных пиранохинолинов (реакция Виттига) [36].

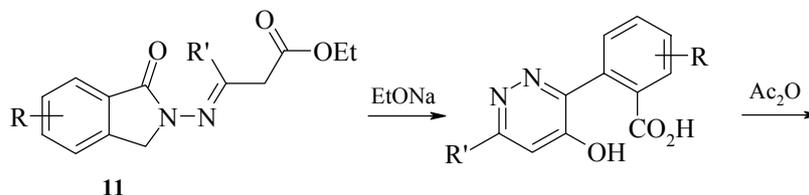
Кроме того, для получения некоторых азакумаринов предложен ряд рециклизационных превращений. Так, при реакции производных эфиров азахромен-3-карбоновых кислот с фенилгидразином и гидразином получены этиловые эфиры 1,3-дизамещенных 5-(2-оксопиридин-3-ил)пиразол-4-карбоновых кислот **9**, которые при нагревании до температуры плавления образуют трициклические структуры **10**, представляющие фармакологический интерес [37] (схема 6).

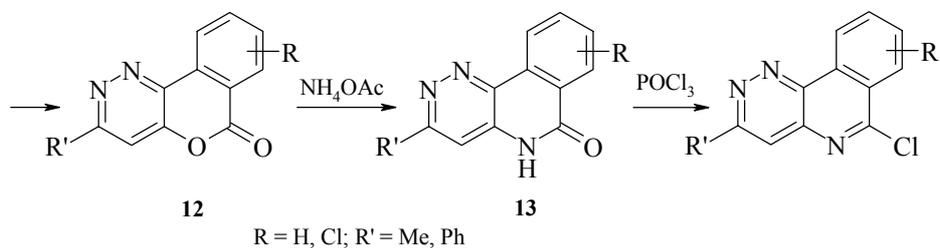
Схема 6



Разработан способ получения производных пиридазино[4,3-с]изохинолина **13**, исходя из эфира 3-замещенной-3-(2,3-дигидро-1-оксо-1*H*-2-изоиндолилимино)пропановой кислоты **11**. При этом промежуточно образуются соединения **12** со структурой 5,6-дизазакумарина **F**. Среди них обнаружены соединения с выраженным противотревожным действием, на основании которых разработан ряд фармацевтических композиций [38, 39] (схема 7).

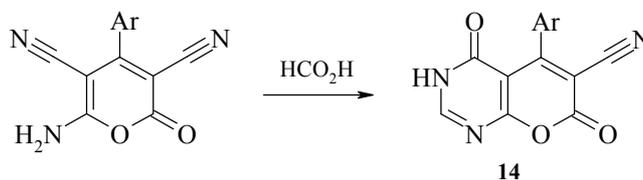
Схема 7





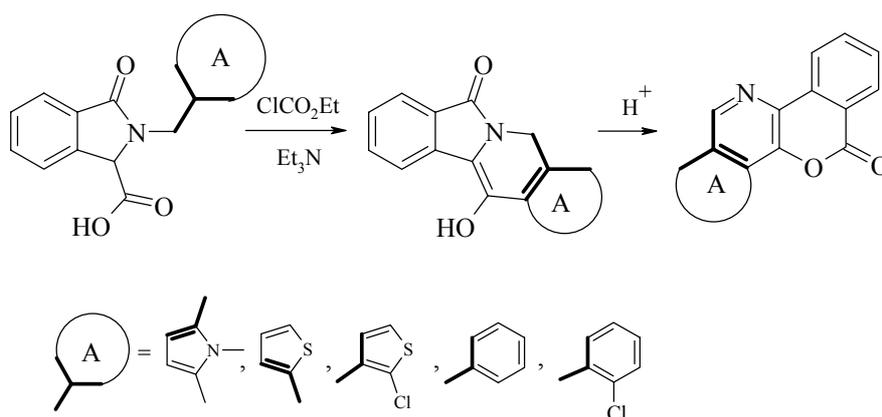
Обработка 6-амино-2-оксо-4-фенил-2*H*-пиран-3,5-дикарбонитрила муравьиной кислотой приводит к образованию соединения **14**, имеющего структуру 6,8-дизакумарина **E** [40] (схема 8).

Схема 8



Также приведен оригинальный метод синтеза конденсированных 5-азакумаринов **D** – гетероаналогов антибиотика гилвокарцина, в котором исходные 2-(арилметил)фталимидин-3-карбоновые кислоты вначале циклизуют по Фриделю–Крафтсу, а затем образующиеся индолизины нагревают в толуоле в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты в течение 1–3 дней и получают азакумарины **15** с хорошими выходами [41] (схема 9).

Схема 9



Подводя итог, следует отметить, что интерес к химии азакумаринов неуклонно возрастает. Это связано с возможностями практического использования соединений данного ряда, которые только начинают изучаться. Особый интерес представляют их флуоресцентные свойства и биологическая активность, что отражено в ряде последних публикаций. Тем не менее, синтетический потенциал данного класса соединений, перспективного как в химическом, так и в фармакологическом отношении, далеко не исчерпан.

### Литература

1. Robinson R., Watt J.S., *J. Chem. Soc.* **1934** (10) 1536.
2. Galka G., *Rocz. Chem.* **1973** 47 (9) 1747.
3. Moffett R.B., *J. Org. Chem.* **1970** 35 (11) 3596.
4. Chilin A., Rodighiero P., Pastorini G., Guiotto A., *Gazz. Chim. Ital.* **1988** 118 (7) 513.
5. Guiotto A., Chilin A., Manzini P., *et al.*, *Farmaco* **1995** 50 (6) 479.
6. Atkins R.L., Bliss D.E., *J. Org. Chem.* **1978** 43 (10) 1975.
7. Shinkai M., Namiki T., Nakada H., *et al.*, US Patent 5 104 740.
8. Schulte K.E., Mang R., *Arch. Pharm.* **1963** 296 (6) 501.
9. Ridi M., *Gazz. Chim. Ital.* **1952** 82 (1) 23.
10. Ahluwalia V.K., Batla R., Khurana A., Kumar R., *Indian J. Chem.* **1990** 29 (12) 1141.
11. Ahluwalia V.K., Kumar R., Khurana A., Bhatla R., *Tetrahedron* **1990** 46 (11) 3953.
12. Kappe T., Baxevanidis G., Ziegler E., *Monatsh. Chem.* **1971** 102 (5) 1392.
13. Kappe T., Mayer C., *Synthesis* **1981** (7) 524.
14. Habib N.S., Kappe T., *Monatsh. Chem.* **1984** 115 1459.
15. Toche R.B., Jachak M.N., Sabnis R.W., Kappe T., *J. Heterocycl. Chem.* **1999** 36 (2) 467.
16. Schmidt H.-W., Schipfer R., Junek H., *Liebigs Ann. Chem.* **1983** (4) 695.
17. Ahluwalia V.K., Dudeja S., Sahay R., Kumar R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1996** 35 (12) 1319.
18. Kusar M., Svete J., Stanovnik B., *J. Heterocycl. Chem.* **1996** 33 (4) 1041.
19. Kralj L., Hvala A., Svete J., Golic L., Stanovnik B., *J. Heterocycl. Chem.* **1997** 34 (1) 247.
20. Toplak R., Selic L., Sorsak G., Stanovnik B., *Heterocycles* **1997** 45 (3) 555.
21. Kepe V., Kocevar M., Polanc S., *et al.*, *Tetrahedron* **1990** 46 (6) 2081.
22. Cernigoj-Marzi A., Polanc S., Kocevar M., *J. Heterocycl. Chem.* **1997** 34 1753.
23. Ahluwalia V.K., Sharma M.K., Sharma R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1991** 30 (10) 978.
24. Ahluwalia V.K., Sharma R., Sharma M.K., *Indian J. Chem., Sect. B* **1992** 31 (10) 688.
25. Kappe T., Aigner R., Hohengassner P., Stadlbauer W., *J. Prakt. Chem. (Chem. Ztg.)* **1994** 336 (7) 596.
26. Kappe C.O., Kappe T., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 (6) 1555.
27. Roschger P., Stadlbauer W., *Liebigs Ann. Chem.* **1990** (8) 821.

28. Brufola G., Fringuelli F., Piermatti O., Pizzo F., *Heterocycles* **1997** 45 (9) 1715.
29. Wolfbeis O.S., Ziegler E., *Z. Naturforsch. B: Chem. Sci.* **1976** 31 (4) 514.
30. Knierzinger A., Wolfbeis O.S., *J. Heterocycl. Chem.* **1980** 17 (25) 225.
31. Escudero S., Perez D., Guitain E., Castedo L., *J. Org. Chem.* **1997** 62 (10) 3028.
32. Bonnetaud B., Queguiner G., Pastour P., *J. Heterocycl. Chem.* **1972** 9 (1) 165.
33. Trecourt F., Marsais F., Gungor T., Queguiner G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990** (9) 2409.
34. Dejardin J.V., Lapiere C.-L., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978** (1–2) 75.
35. Tilakraj T., Ambekar S.Y., *J. Indian Chem. Soc.* **1986** 63 (11) 981.
36. Narasimhan N.S., Bhagwat S.P., *Synthesis* **1979** (11) 903.
37. Melani F., Cecchi L., Colotta V., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1988** 25 (5) 1367.
38. Toja E., EP Patent 134 461.
39. Toja E., US Patent 4 716 159.
40. Riad B.Y., Hassan S.M., *Sulphur Lett.* **1989** 10 (1–2) 1.
41. Othman M., Pigeon P., Decroix B., *Tetrahedron* **1998** 54 (30) 8737.

## Ацилпировиноградные кислоты в синтезе кислород- и серусодержащих гетероциклических соединений

Козьминых В.О., Козьминых Е.Н.

*Пермская государственная фармацевтическая академия  
614051, Пермь, а/я 8519*

Ацилпировиноградные (замещенные 2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновые) кислоты **1** широко используются в препаративном органическом синтезе различных карбонильных производных гетероциклических соединений. Кислоты **1** отличаются высокой реакционной способностью, разнообразием химических превращений и являются удобными субстратами для получения соединений, содержащих активированное окса-1,3-диеновое звено.

Обобщен материал по реакциям O- и S-гетероциклизации легко доступных кислот **1** и их 2-иминопроизводных **2**. Рассмотрены внутри- и межмолекулярные реакции циклизации, а также нуклеофильные превращения оксокислот **1** и **2**, которые приводят к разнообразным кислород- и серусодержащим гетероциклическим соединениям – оксопроизводным фурана, бензофурана, пирана, изоксазола, 1,4-оксазина, 1,4-тиазина (и их бензо-аналогов), 1,2,4-оксадиазола, пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазина, [1,4]оксазино[4,3-*a*]хинолина, бензо[*e*]-1,4-оксазепина и других моноциклических и аннелированных гетероциклов.

Обсуждается строение некоторых кислород- и серусодержащих гетероциклических соединений. Отмечены практические аспекты использования полученных производных фурана, пирана, азолов и азинов, приводятся данные об их биологической активности. Исходные соединения **1** и **2** являются основой для получения биологически активных гетероциклов, а также служат конструкционными блоками для комбинаторного органического синтеза.

*Доклад сделан по материалам обзора, полный текст которого опубликован: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 241.*

# Сага о дилактонах Н.Д. Зелинского

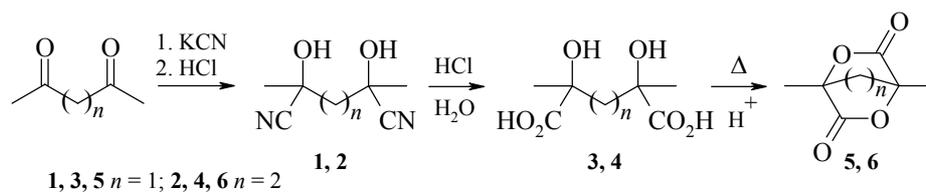
Костяновский Р.Г.

Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН  
119991, Москва, ул. Косыгина, 4

## 1. История

В докторской диссертации "Исследование явлений стереоизомерии в рядах предельных углеродистых соединений" (1891 г.) 30-летний Зелинский Н.Д. впервые описал синтез бициклических дилактонов **5**, **6** удивительно простыми реакциями из доступных исходных соединений [1–4] (схема 1).

Схема 1



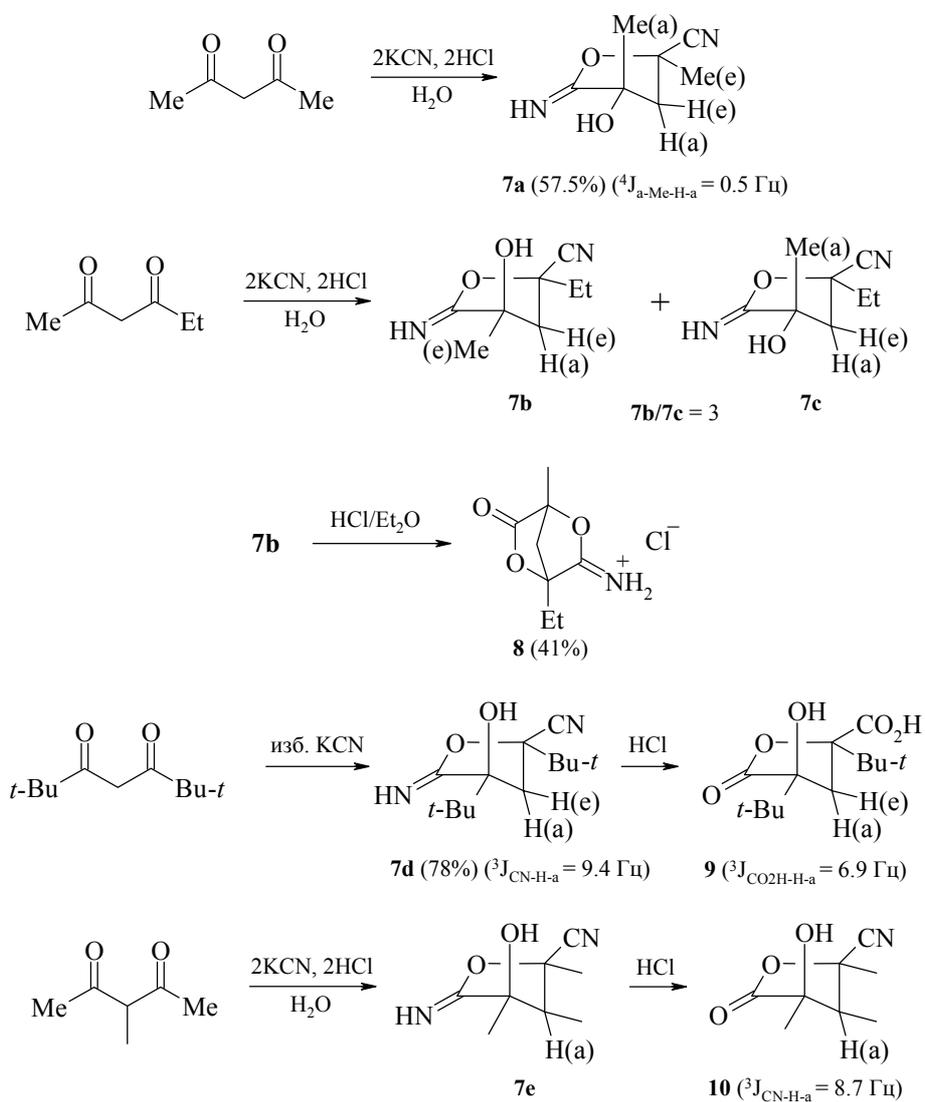
Эти исследования привлекли внимание многих известных химиков [5–16]. Сразу же был повторен синтез дилактона  $\alpha, \alpha'$ -дигидрокси- $\alpha, \alpha'$ -диметилглутаровой кислоты **5** (ДДГ) [5]. Ганч А. сформулировал принцип конфигурационного контроля автосборки бицикла: дилактон **5** получается только из *d,l*-формы **3**, но не из ее *мезо*-формы. Продукт моноциклизации последней не может подвергаться дальнейшей циклизации из-за *транс*-ориентации и поэтому пространственного разобщения групп  $\text{CO}_2\text{H}$  и  $\text{OH}$  [6]. В дальнейшем это правило распространено на циклизацию  $\alpha, \alpha'$ -дигидрокси- $\alpha, \alpha'$ -диметиладипиновой кислоты **4** в дилактон **6** [10, 13]. В ряде случаев дилактоны **5**, **6** получали из *мезо*-форм ДДГ [15] и ДДА [8] в результате их эпимеризации в условиях термолиза. Дилактон **6** получен из обеих форм  $\alpha, \alpha'$ -дибромадипиновой кислоты кипячением с  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в  $\text{MeCN}$ , что также обусловлено быстрой эпимеризацией, т.к. из (+)- или (-)-кислоты получается рацемат **6** [17].

Нас заинтересовали возможности обратимости первой стадии реакции, а также *моно*- и *бис*-циклизации уже на этой стадии. С этой целью повторены классические работы [1–5, 7–17] и детально изучена стереохимия продуктов [18–34]. Предложены новые ЯМР тесты для отнесения *мезо*- и *d,l*-форм  $\alpha, \alpha'$ -дизамещенных глутаровых кислот (в группе  $\text{CH}_2$  *мезо*-формы  $\Delta^1 J_{\text{CH}} = 2.5\text{--}5.0$  Гц, а *d,l*-формы  $\Delta^1 J_{\text{CH}} = 0$ ) [19, 23] и адипиновых кислот ( $^1\text{H}$  ЯМР спектр фрагмента  $(\text{CH}_2)_2$  *мезо*-формы в 2–5 раз шире по сравнению с *d,l*-формой [26]).

## 2. 2,5-Диоксибицикло[2,2,1]гептан-3,6-дионы

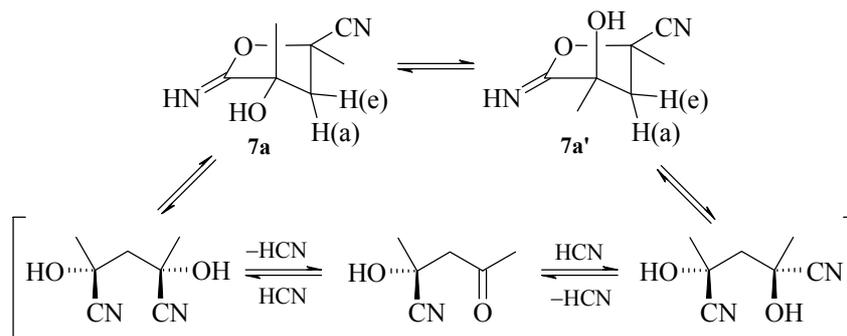
Прежде всего установлено, что на первой стадии реакции Зелинского (схема 1) образуются не *бис*-циангидрины **1**, **2**, как считали Зелинский Н.Д. [1, 2, 5, 15] и Фиттиг Р. [8], а продукты их моноциклизации по Пиннеру – иминолактоны **7** [22, 24, 32] (схема 2).

Схема 2



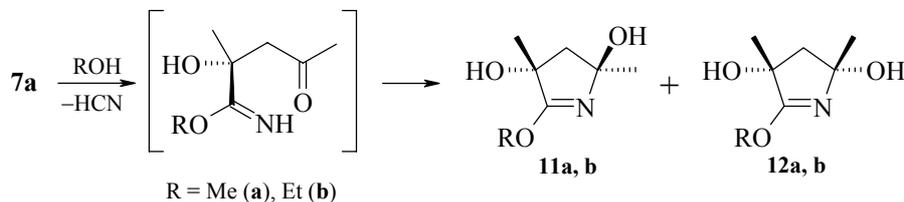
Причем, спектр  $^1\text{H}$  ЯМР **7a** в  $\text{CDCl}_3$  соответствует индивидуальному соединению, тогда как в  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$  – раскрытой форме *мезо*-бисциангидрина (синглет протонов Me-групп и спектр АВ группы  $\text{CH}_2$ ), а в  $\text{DMCO-}d_6$  – диастереомерной смеси (1 : 1) иминолактононитрилов **7a** и **7a'**, что можно объяснить ожидаемым равновесным превращением в этом полярном растворителе [22] (схема 3).

Схема 3



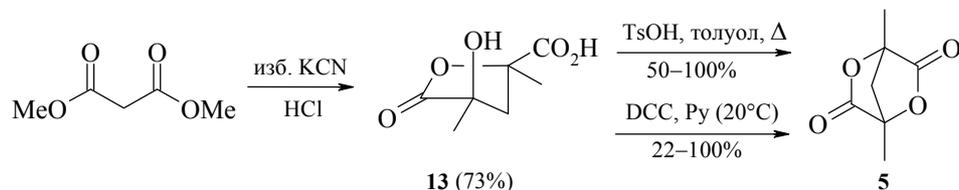
Аналогичными процессами обусловлены реакции индивидуального **7a** со спиртами с образованием производных **11**, **12** [22] (схема 4).

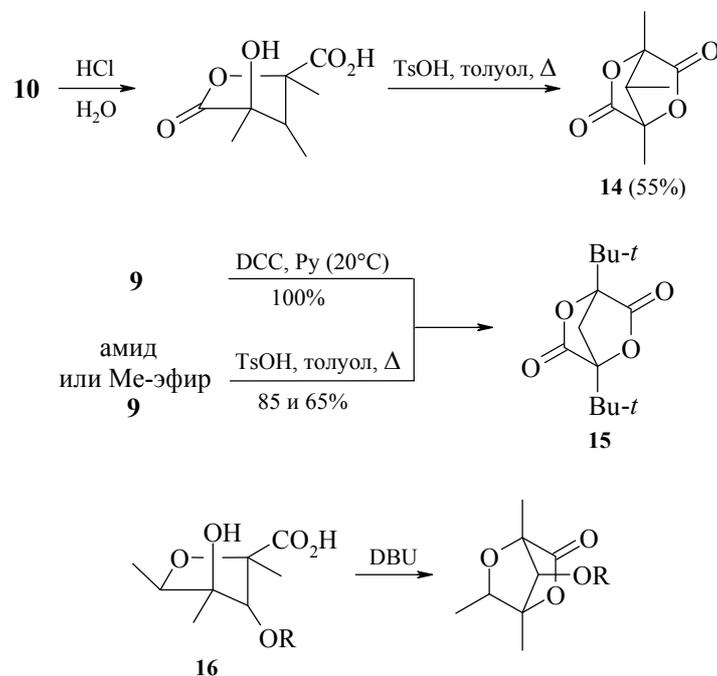
Схема 4



На основании этих данных найдены условия для получения индивидуальных диастереомеров монолактононитрилов и лактонокислот *мезо*- и *d,l*-ДДГ [1, 5, 8, 15, 19]. Дилактон *d,l*-ДДГ (простейший дилактон Зелинского [1] из монолактона **13**) и новые дилактоны **14**, **15**, как и моноиминопроизводные дилактона Фиттига **8** (схема 2), впервые получены нами циклизациями в мягких условиях [18, 22, 24, 28] (схема 5). Описана также лактонизация соединения **16** [39].

Схема 5



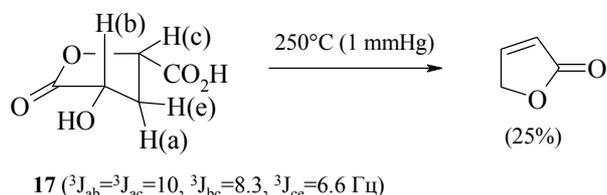


Рассмотренные выше данные по стереохимии продуктов моноциклизации и легкость повторной циклизации неотвратно свидетельствовали о том, что принцип конфигурационного контроля автосборки дилактонов является необходимым, но недостаточным. Дополнительно работает еще конформационный контроль, закрепляющий конформацию конверт, в которой более объемные псевдо-*e*-алкильные заместители "выдавливают" функциональные группы в псевдо-*a*-положения, что обеспечивает их сближение, необходимое для завершающей циклизации. По данным РСА такая сближенность HO...C=O или HO...CN составляет 3.2, 2.9 и 2.7 Å в  $\alpha$ -фенилэтиламиде лактонокислоты **9** [25] и соединениях **10** [32], **16** [39], соответственно; в дилактоне **5** длина связи O-C(O) 1.366 Å [34].

Согласно конфигурационному контролю возможно образование дилактона из *d,l*-формы  $\alpha,\alpha'$ -дигидроксиглутаровой кислоты (ДОГ) и Фиттиг упоминал о синтезе *моно*- и дилактона термоллизом ДОГ, но без описания эксперимента [8]. Однако, конформационный контроль запрещает завершающую циклизацию монолактона ДОГ из-за закрепления конформации конверт с *e,e*-ориентированными и поэтому пространственно разобщенными функциональными группами.

В связи с этим нами детально изучена [20] конфигурация ДОГ и  $\alpha,\alpha'$ -дибромглутаровой кислот (по которым имелись противоречивые данные [7, 8, 11, 12]), конформация монолактона ДОГ, его производных и установлено, что дилактон ДОГ не образуется ни из *d,l*-ДОГ или ее монолактона под действием DCC или сильных кислот, ни из эфиров монолактона ДОГ под действием сильных кислот. Термоллизом лактонокислоты **17** получен только  $\gamma$ -кротонолактон (схема 6).

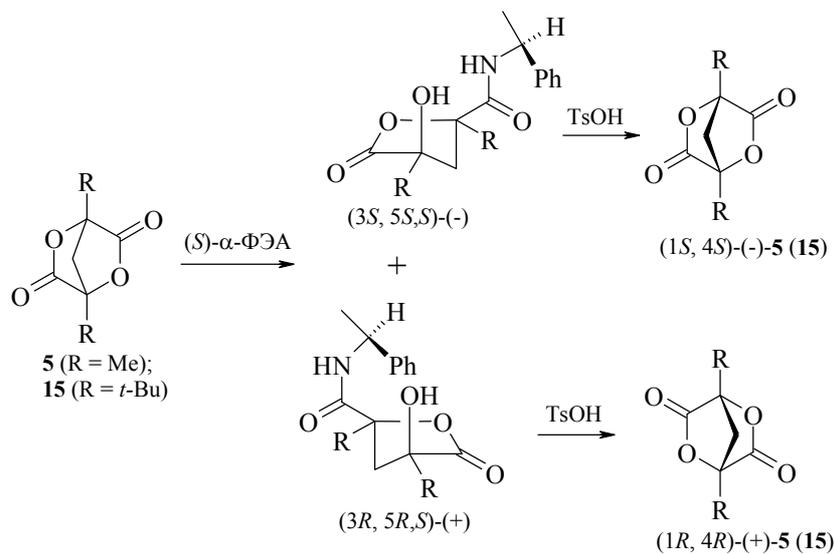
Схема 6



Таким образом, автосборка дилактонов является конфигурационно-конформационно контролируемой.

На основе обнаруженной нами возможности кислотно-катализируемой циклизации амидов лактонокислот [24] (схема 5) нами разработан общий метод разделения дилактонов на антиподы [25] (схема 7).

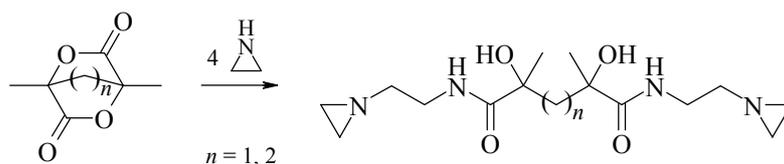
Схема 7



Абсолютная конфигурация установлена методами PCA [25], КД [28, 40] и колебательного КД [40]. Таким образом, стали доступными и эти ценные хиральные синтоны.

На основе дилактонов получены полифункциональные азиридины, обладающие вирулицидной активностью [21] (схема 8).

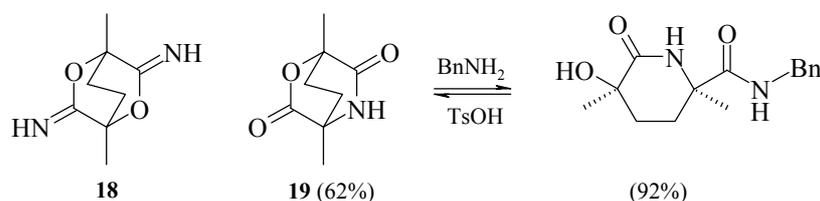
Схема 8



### 3. 2,5-Диоксабицикло[2,2,2]октан-3,6-дионы

Нами повторены [18, 26] работы Зелинского Н.Д. [3, 4] и других химиков, изучавших его реакцию [8, 13, 14, 16] (схема 1). Удалось выделить возможный промежуточный продукт реакции, дииминодилактон ДДА (**18**, выход 19%), образующийся в результате двукратной циклизации бис-циангидрина по Пиннеру и легко превращаемый в **6** (выход 90%). По схеме 1 впервые получен бициклический лактонолактам **19** (схема 9).

Схема 9



Детально изучена стереохимия *d,l*- и *мезо*-ДДА, монолактононуклеотид и их производных и найдены способы бис-циклизации *d,l*-ДДА, ее монолактона и его производных в мягких условиях [18].

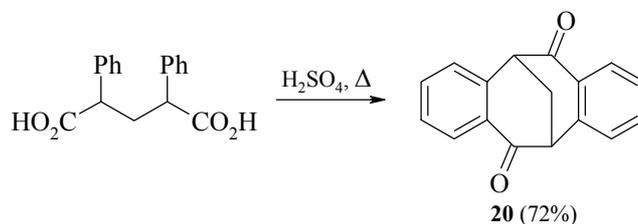
Структура дилактона **6** изучена теоретически [31] и экспериментально (РСА) [27].

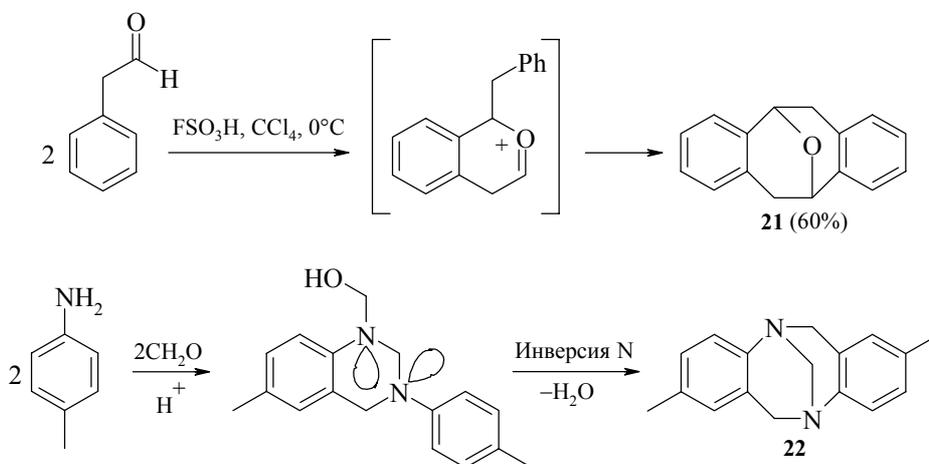
Показана возможность разделения **6** на антиподы по схеме 7 [31] и его применения в синтезе по схеме 8 [21].

Найдено также, что дилактон  $\alpha,\alpha'$ -дигидроксиадипиновой кислоты [17] с этилендиамином образует кристаллический сополимер.

Рассмотренные выше способы автосборки дилактонов требуют предварительного выделения *d,l*-форм исходных ДДГ, ДДА или разработки их стереоселективного синтеза (**7d**→**9**→**15** [17, 24] и **7e**→**10**→**14** [32]), либо поиска условий эпимеризации в процессе циклизации. Примерами полной автосборки бициклов в условиях быстрой эпимеризации могут служить синтезы дибензодикетона Штеттера **20** (см. [41] и приведенные там ссылки), эфира Кагана **21** [42] и основания Трегера **22** (см. [43] и приведенные там ссылки) (схема 10).

Схема 10





Следует отметить, что  $\alpha,\alpha'$ -дифенилглутаровая кислота впервые описана Зеллинским Н.Д. в его докторской диссертации [1, 44].

### 3. Полная автосборка бициклических дилактонов

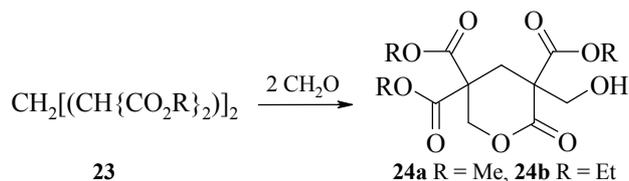
Рассмотренные конфигурационные ограничения автосборки на основе хиральных тетрафункциональных производных могут быть исключены в случае ахиральных гексафункциональных производных (схема 11).

Схема 11



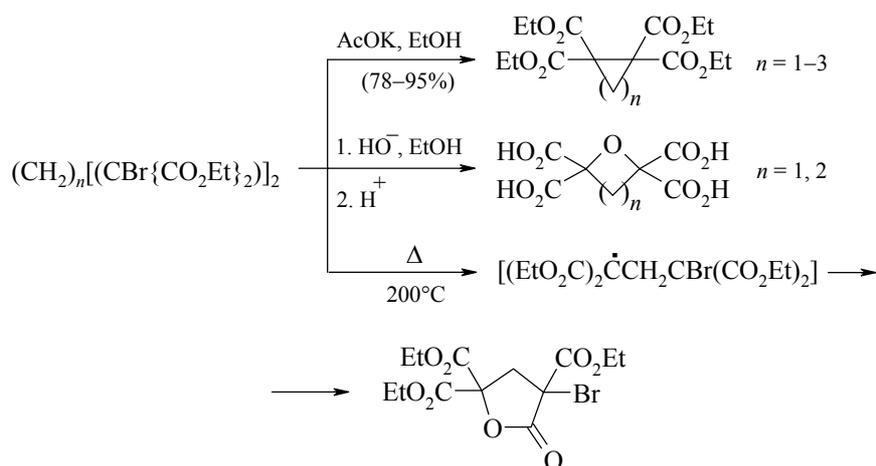
При этом после первой циклизации обеспечивается *цис*-ориентация групп X и Y и завершающая циклизация в бицикл. Для осуществления этой простой идеи нами изучены синтезы на основе  $\alpha,\omega$ -алкилен-*бис*-малонатов АБМ. Показано, что *бис*-гидроксиэтирование метилен-*бис*-малонатов **23** дает только монолактоны **24a, b**, которые не подвергаются дальнейшей циклизации из-за неподходящей закрепленной конформации [35] (схема 12).

Схема 12



При попытках *бис*-гидроксилирования АБМ через их дибромиды получены новые циклические и гетероциклические соединения [36] (схема 13).

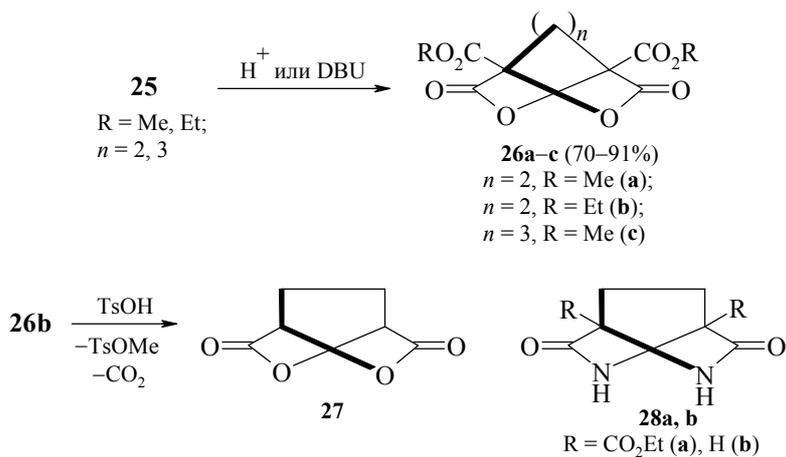
Схема 13



Ранее неизвестные алкилен-*бис*-тартронаты  $(\text{RO}_2\text{C})_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{OH})(\text{CO}_2\text{R})_2$  **25**, R = H, Me, Et;  $n = 1-3$ , удалось получить *бис*-гидроксилированием АБМ под действием  $(\text{VzO})_2$  и последующим гидролизом [35, 37].

Из **25** ( $n = 1$ , R = H) легко образуется только монолактон [35]. Тогда как в случае **25** ( $n = 2, 3$ ) происходит ожидаемая полная автосборка дилактонов **26** в мягких условиях и с высокими выходами, а дезалкилированием и последующим декарбонилацией **26** получен дилактон **27** [38] (схема 14).

Схема 14



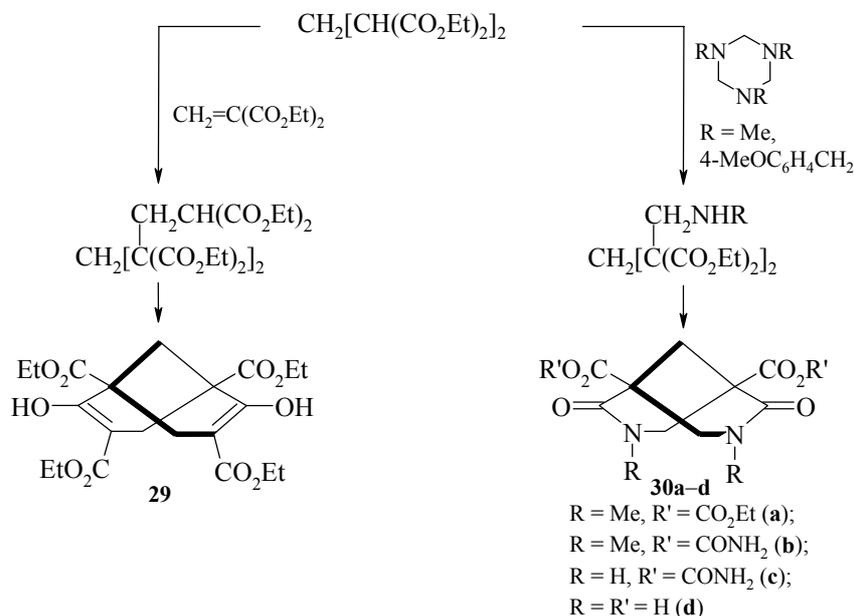
Аналогично осуществлена полная автосборка сходного бис-лактама **28a** из впервые синтезированного тетраэфира  $\alpha, \alpha'$ -диамино- $\alpha, \alpha'$ -дикарбоксиадипиновой кислоты [45, 46].

Рассмотренный принцип полной автосборки бициклов симметрии  $C_2$  является по-видимому общим в органической химии. Легко видеть, например, что он лежит в основе классического синтеза эфира Меервейна [47–49] и бициклических дилактамов [50–54] (схема 15).

В ряду дилактамов **30** найдено три новых конгломерата (моногидрат **30b**, **30c** и **30d**) и осуществлено их спонтанное кристаллизационное разделение на антиподы [53–55]. Установлено, что молекулы **30b** собираются в кристалле в адамантаноподобные гомохиральные декамеры [54]. В элементах этой структуры наблюдается гомохиральная сборка в циклогексамеры, которая предложена в качестве гипотезы, но не реализована Леном Ж.-М. для родоначального дилактама **28b** [56]. Родоначальный дилактама **30d** впервые получен направленным синтезом конгломерата с использованием синтетических методик Ноулеса [50] и Лена [56].

Следует отметить, что бициклические дилактамы **28**, **30** характеризуются удивительным постоянством кристаллических структур [45, 46, 52–55], а упаковка в кристалле солей дикислоты, полученной из диэфира **28a**, напоминает аккуратную кирпичную кладку органических каркасов в зигзагообразные ленты, объединенные в стенки, которые связаны неорганическим цементированием [57].

Схема 15



Работа выполнена при финансовой поддержке Российской академии наук, Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 00-03-81187Bel) и INTAS (грант № 99-00157).

## Литература

1. (a) Zelinsky N.D., *Chem. Ber.* **1891** 24 4006; (b) Академик Зелинский Н.Д., *Собрание трудов*, М.: Изд-во АН СССР, 1954, т. 1, с. 252.
2. (a) Zelinsky N.D., Chugaev L.A., *Chem. Ber.* **1895** 28 2940; (b) Академик Зелинский Н.Д., *Собрание трудов*, М.: Изд-во АН СССР, 1954, т. 1, с. 286.
3. (a) Zelinsky N.D., Isaev W., *Chem. Ber.* **1896** 29 819; (b) Академик Зелинский Н.Д., *Собрание трудов*, М.: Изд-во АН СССР, 1954, т. 1, с. 307, с. 325.
4. (a) Zelinsky N.D., Schlezinger N., *Chem. Ber.* **1907** 40 2886; (b) Зелинский Н.Д., Стадников Г.Л., *Журн. рос. хим. об-ва* **1906** 38 722.
5. Auwers K., Kauffman H., *Chem. Ber.* **1892** 25 3221.
6. Hantzsch A., *Grundriss der Stereochemie*, Breslau: Eduard Trewendt, 1893, p. 37.
7. Kiliani H., Matthes O., *Chem. Ber.* **1907** 40 1238.
8. Fittig R., *Liebigs Ann. Chem.* **1907** 353 1.
9. Wallach O., *Liebigs Ann. Chem.* **1908** 362 261.
10. Le Sueur, *J. Chem. Soc.* **1908** 93 716.
11. Nef J.U., *Liebigs Ann. Chem.* **1910** 376 1.
12. Ingold C.K., *J. Chem. Soc.* **1921** 119 305.
13. Freudenberg K., Bruce W.F., Gauf E., *Liebigs Ann. Chem.* **1934** 510 206.
14. Elvidg J.A., Linstead R.P., Smith J.F., *J. Chem. Soc.* **1952** 1026.
15. Mattocks A.R., *J. Chem. Soc.* **1964** 4845.
16. Сабунеева Г.И., *ЖОрХ* **1965** 1 1969.
17. Sandin R.B., Rebel W.J., Levine S., *J. Org. Chem.* **1966** 31 3879.
18. Костяновский Р.Г., Эльнатанов Ю.И., Лещинская В.П. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1986** 2637 [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1986** 35 2420 (Engl. Transl.)].
19. Алиев А.Э., Выстороп И.В., Костяновский Р.Г., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1987** 2879 [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1987** 36 2679 (Engl. Transl.)].
20. Выстороп И.В., Эльнатанов Ю.И., Червин И.И. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1988** 2428 [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1988** 37 2190 (Engl. Transl.)].
21. Костяновский Р.Г., Лещинская В.П., Алекперов Р.К. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1988** 2566 [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1988** 37 2315 (Engl. Transl.)].
22. Костяновский Р.Г., Лещинская В.П., Эльнатанов Ю.И. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1989** 408 [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1989** 38 355 (Engl. Transl.)].
23. Костяновский Р.Г., Выстороп И.В., Алиев А.Э. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1989** 891 [*Russ. Chem. Bull.* **1989** 801 (Engl. Transl.)].
24. Выстороп И.В., Эльнатанов Ю.И., Костяновский Р.Г., *Изв. АН, Сер. хим.* **1992** 1591 [*Bull. Russ. Acad. Sci., Div. Chem. Sci.* **1992** 41 1227 (Engl. Transl.)].
25. Выстороп И.В., Золотой А.Б., Анисимов В.М. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1992** 1601 [*Bull. Russ. Acad. Sci., Div. Chem. Sci.* **1992** 41 1235 (Engl. Transl.)].
26. Костяновский Р.Г., Эльнатанов Ю.И., *Изв. АН, Сер. хим.* **1994** 650 [*Russ. Chem. Bull.* **1994** 43 599 (Engl. Transl.)].
27. Золотой А.Б., Коновалихин С.В., Атовмян Л.О. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1994** 1965 [*Russ. Chem. Bull.* **1994** 43 1854 (Engl. Transl.)].

28. Vystorop I.V., Shustov G.V., Rauk A., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **1994** 97.
29. Выстороп И.В., Раук А., Хейм К. и др., *XTC* **1995** 1479 [*Chem. Heterocycl. Compd.* **1995** 31 1280 (Engl. Transl.)].
30. Выстороп И.В., Костяновский Р.Г., *Изв. АН, Сер. хим.* **1998** 108 [*Russ. Chem. Bull.* **1998** 47 107 (Engl. Transl.)].
31. Rauk A., Jaime C., Vystorop I.V., *et al.*, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1995** 342 93.
32. Vystorop I.V., Chervin I.I., Utienyshev A.N., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **1997** 64.
33. Vystorop I.V., Utienyshev A.N., Anisimov V.M., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **1999** 229.
34. Vystorop I.V., Lyssenko K.A., Kostyanovsky R.G., *Mendeleev Commun.* **2001** 49.
35. Костяновский Р.Г., Эльнатанов Ю.И., Крутиус О.Н. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1994** 2002 [*Russ. Chem. Bull.* **1994** 43 1889 (Engl. Transl.)].
36. Костяновский Р.Г., Крутиус О.Н., Эльнатанов Ю.И., *Изв. АН, Сер. хим.* **1994** 2185 [*Russ. Chem. Bull.* **1994** 43 2065 (Engl. Transl.)].
37. Костяновский Р.Г., Эльнатанов Ю.И., Крутиус О.Н., *Изв. АН, Сер. хим.* **1994** 2190 [*Russ. Chem. Bull.* **1994** 43 2070 (Engl. Transl.)].
38. Костяновский Р.Г., Эльнатанов Ю.И., Крутиус О.Н. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1995** 327 [*Russ. Chem. Bull.* **1995** 44 318 (Engl. Transl.)].
39. Suh H., Wilcox J., *J. Am. Chem. Soc.* **1988** 110 470.
40. Rauk A., McCann, Wieser H., *et al.*, *Can. J. Chem.* **1998** 76 717.
41. Kostyanovsky R.G., Levkin P.A., Lyssenko K.A., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **2002** 3.
42. Kagan J., Chen S.-Y., Agdeppa D.A., *Tetrahedron Lett.* **1977** 51 4469.
43. Ленев Д.А., Лысенко К.А., Костяновский Р.Г., *Изв. АН, Сер. хим.* **2000** 1244 [*Russ. Chem. Bull.* **2000** 49 1241 (Engl. Transl.)].
44. Zelinski N., Feldmann M., *Chem. Ber.* **1889** 22 3289.
45. Kostyanovsky R.G., El'natanov Yu.I., Krutius O.N., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **1998** 228.
46. Lyssenko K.A., Lenev D.A., Kostyanovsky R.G., *Tetrahedron* **2002** 58 8525.
47. Meerwein H., Schurmann W., *Liebigs Ann. Chem.* **1913** 398 196.
48. Meerwein H., Kiel F., Klosgen G., *et al.*, *J. Prakt. Chem.* **1922** 104 161.
49. Radcliffe M.D., Gutierrez A., Blonnt J.F., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1984** 106 682.
50. Darnbrough G., Knowles P., O'Connor, *et al.*, *Tetrahedron* **1986** 42 2339.
51. Костяновский Р.Г., Эльнатанов Ю.И., Червин И.И. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1996** 1037 [*Russ. Chem. Bull.* **1996** 45 991 (Engl. Transl.)].
52. Kostyanovsky R.G., El'natanov Yu.I., Krutius O.N., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **1999** 70.
53. Kostyanovsky R.G., Bronzova I.A., Lyssenko K.A., *Mendeleev Commun.* **2002** 4.
54. Kostyanovsky R.G., Lyssenko K.A., Lenev D.A., *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002** 13 2697.
55. Kostyanovsky R.G., Lyssenko K.A., Lenev D.A., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **1999** 151.
56. Lehn J.-M., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1994** 35 8157.
57. Lenev D.A., Lyssenko K.A., Kostyanovsky R.G., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, in press.

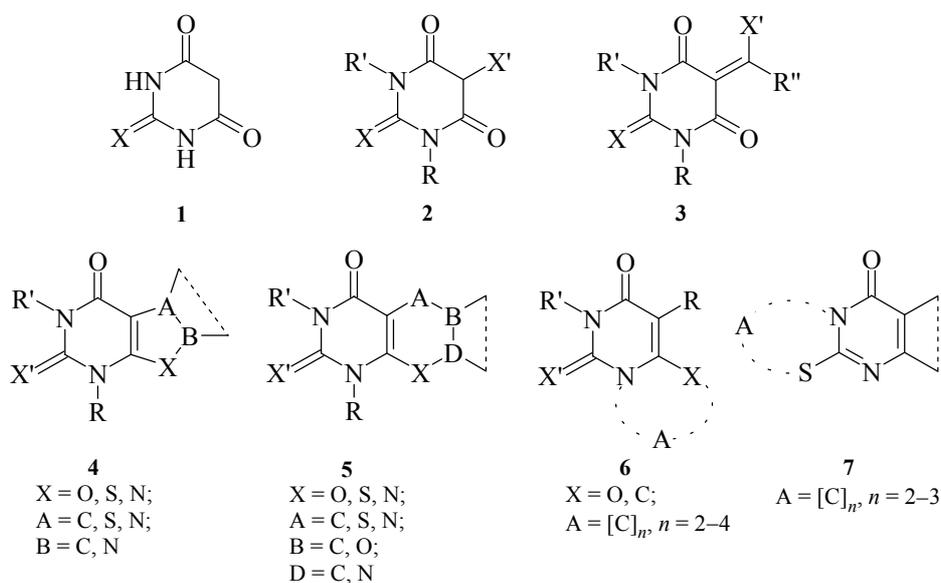
## Барбитуровые кислоты в синтезе новых гетероциклических систем

### 2. Синтез производных пириимидина, аннелированных кислородными и серусодержащими гетероциклами

Краснов К.А.

Санкт-Петербургская Государственная медицинская академия  
им. И.И. Мечникова  
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

В работе [1], в которой обобщены данные по химии пергидропириимидин-2,4,6-трионов (барбитуровых кислот) **1–3**, были показаны широкие возможности использования реагентов этой группы в синтезе азотистых гетероциклов. Продолжая эту тему, в настоящем докладе рассматриваются пути гетероаннелирования соединений **1–3**, приводящие к производным пириимидина, конденсированным с кислород- и серусодержащими гетероциклами.



Барбитуровые кислоты **1–3** широко используются для получения производных пириимидина, аннелированных через атомы углерода C(5) и C(6) различными гетероциклами. Среди продуктов гетероциклизации наиболее изучены пириимидофураны **4** (X = O, A = B = C) и пириимидопираны **5** (X = O, A = B = D = C), их

гидрированные и конденсированные производные, многие из которых представляют практический интерес как аналоги природных веществ и лекарственных препаратов. Аннелирование соединений **1–3** используется также в синтезе пиримидинов, конденсированных с сернистыми гетероциклами **4, 5** ( $X = S$ ) и системами, включающими несколько гетероатомов (O, S, N), которые представлены сравнительно небольшим числом примеров.

Надстройка нового цикла в барбитуровых кислотах может осуществляться также через атом азота N1(N3). Реакции этого типа, приводящие к образованию систем **6** или **7**, изучены на сегодняшний день в гораздо меньшей степени.

*Доклад сделан по материалам обзора, полный текст которого опубликован: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 258.*

### **Литература**

1. Краснов К.А., в кн. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*, под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 1, с. 314.

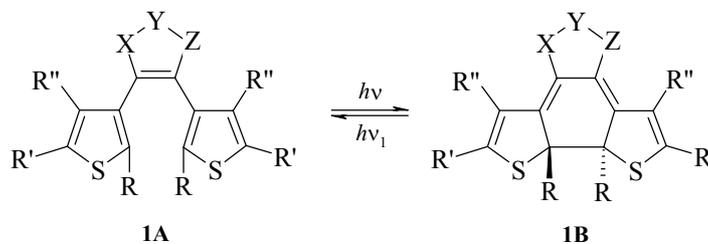
## Синтез 1,2-дигетарилэтенов и их тиенильных предшественников

Краюшкин М.М.

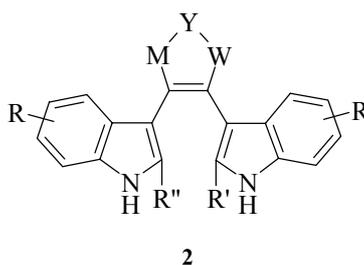
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН  
119991, Москва, Ленинский пр., 47

1,2-Дигетарилэтены **1 (A, B)** представляют значительный интерес в качестве фотохромов [1–3] (схема 1).

Схема 1

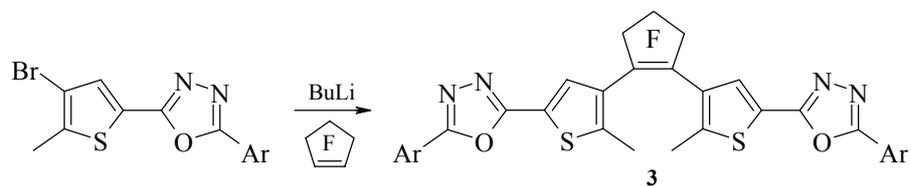


Структурно близкие им соединения **2** проявляют не только фотохромные свойства, но и являются биологически активными веществами [4–6]. Ниже представлены наши результаты по синтезу производных **1**, в большинстве которых мостиковые фрагменты связаны с атомами 3 и 3' тиофеновых циклов.



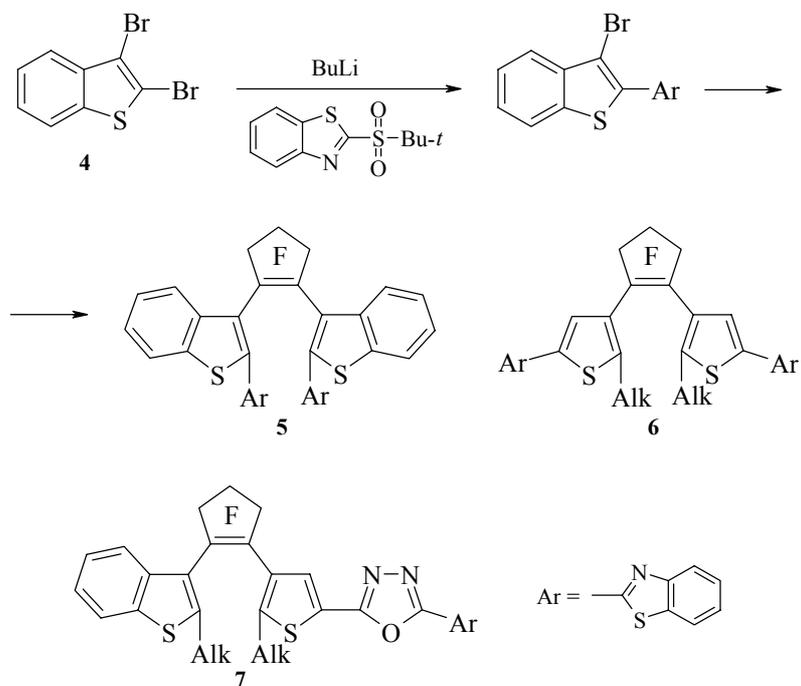
Дигетарилэтены, содержащие фрагмент перфторциклопентена, получают взаимодействием литиевых производных тиофена с октафторциклопентеном (схемы 2, 3). Такого типа взаимодействия приводят к продуктам как симметричного **3**, **5**, **6**, так и несимметричного **7** строения.

Схема 2



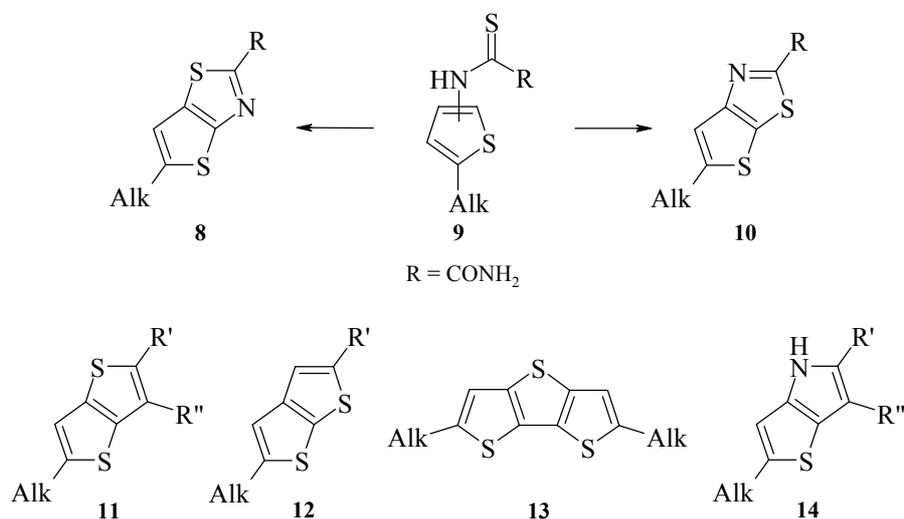
Исходными субстратами для построения такого типа систем, как правило, могут являться дибромпроизводные тиофенового ряда. Синтез соединения **5** из дибромиды **4** иллюстрирует различия в реакционной способности атомов брома в разных положениях тиофеновых циклов.

Схема 3



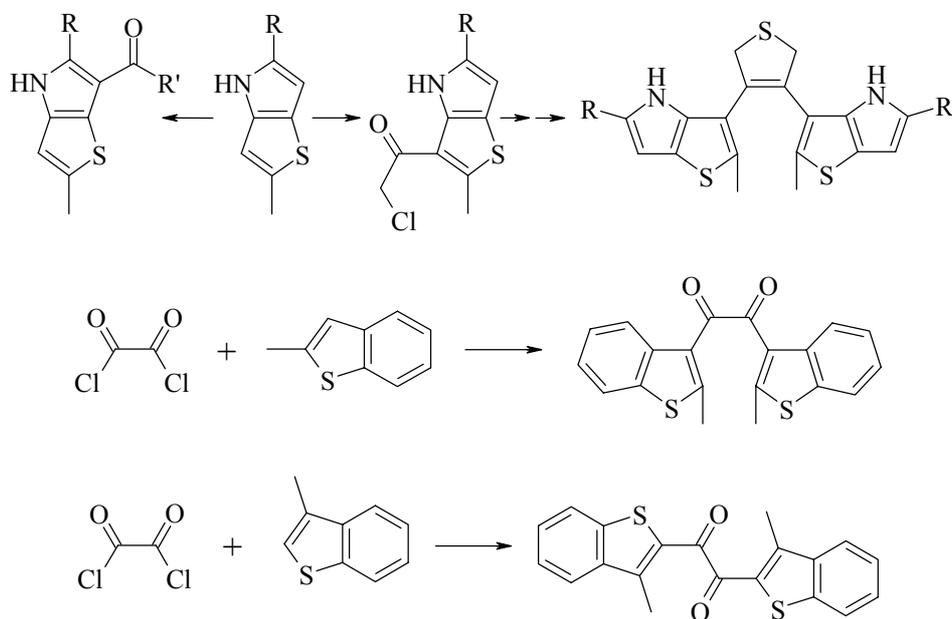
Усовершенствованы и разработаны новые оригинальные методы получения широкого круга полизамещенных производных тиофена, а также конденсированных продуктов **8**, **10–14** – исходных синтонов для последующего синтеза дигетарилэтанов. Так, изомерные по строению тиенотиазолы **8** и **10** впервые получены окислением монотиооксамидов **9**, которые образуются в результате взаимодействия соответствующих аминов тиофена с хлорацетамидом в присутствии элементной серы (схема 4).

Схема 4



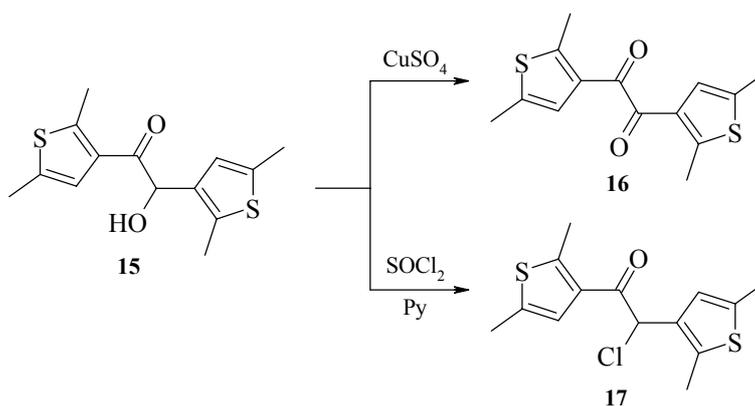
Подробно изучены реакции ацилирования производных тиафена и предложены способы региоселективного введения ацильных остатков в различные положения циклов (схема 5).

Схема 5

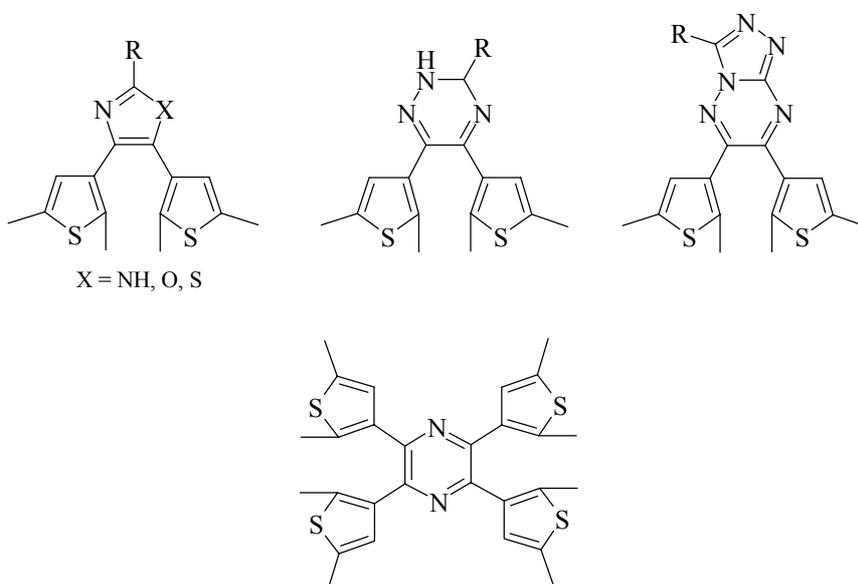


На основе ацилтиофенов получены универсальные синтоны типа теноина **15**, легко превращающегося в хлор- **17** и кетопроизводные **16** (схема 6).

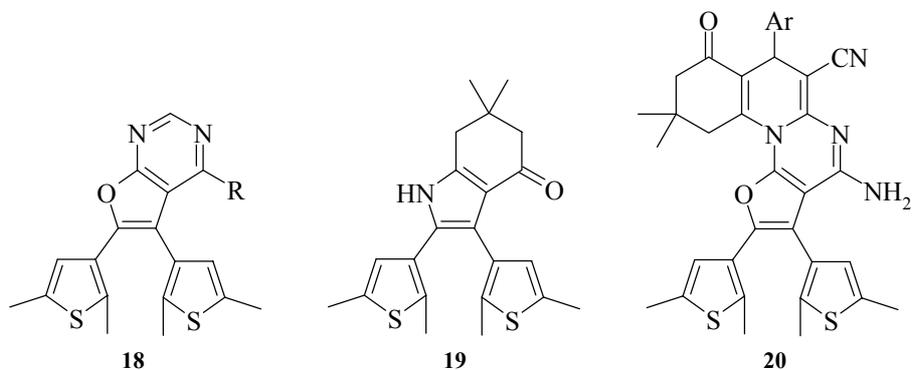
Схема 6



Трансформация с участием ацильных фрагментов позволила создать широкий набор продуктов, в которых тиенильные циклы связаны с самыми разнообразными мостиками, в том числе конденсированными.

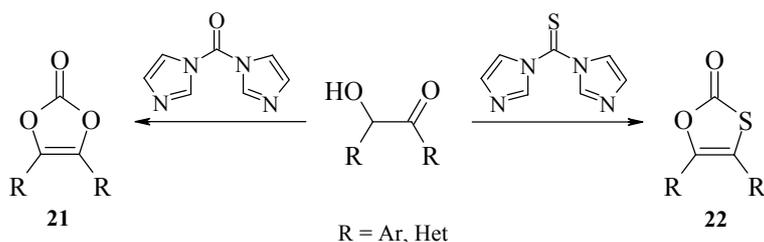


Интересно отметить, что продукты **18–20** обладают флуоресцентными свойствами.

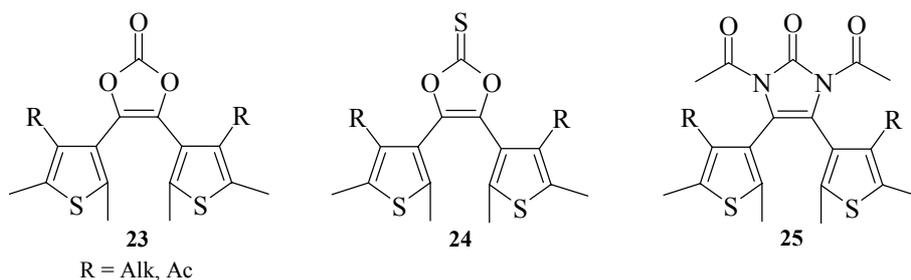


Мы показали, что взаимодействие ацилоинов и теноинов с 1,1-карбонилдиимидазолом приводит к образованию ожидаемых карбонатов **21**, тогда как в реакции с 1,1-тиокарбонилдиимидазолом с хорошим выходом образуются окса-тиолоны **22** (схема 7).

Схема 7

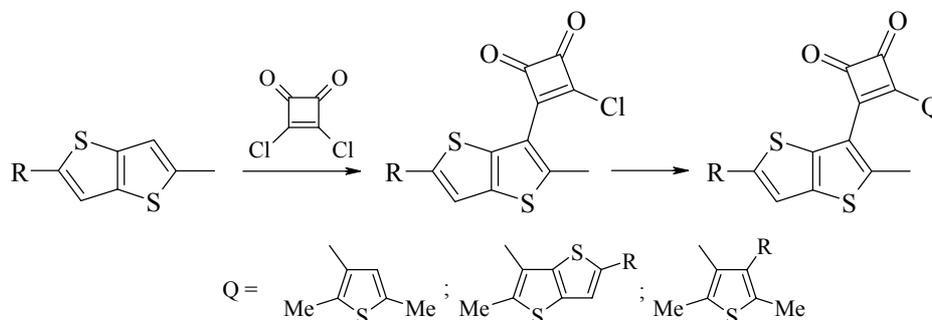


Карбонат **21** легко модифицируется, образуя продукты **23** и **24**. Взаимодействие теноина **15** с мочевиной приводит к образованию имидазолинона **25**.



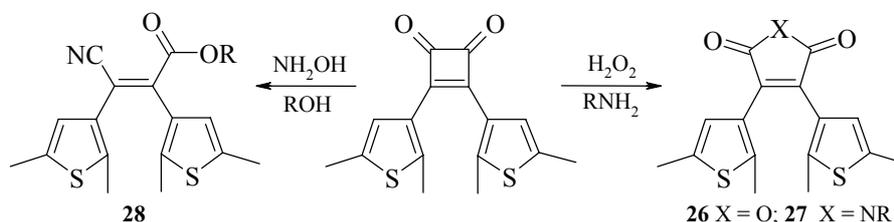
Значительное внимание уделено синтезу продуктов, в которых тиенильные циклы связаны с легко модифицируемым циклобутендионовым мостиком (схема 8).

Схема 8



Окисление продуктов реакции перекисью водорода практически количественно дает производные малеинового ангидрида **26**. На основе реакции последних с ароматическими и алициклическими аминами получают N-замещенные малеинимиды **27**. Подчеркнем, что ранее дитиенилэтены с обоими мостиками были практически недоступны. Взаимодействие циклобутендионов с гидроксиламином приводит к необычным продуктам перегруппировки Бекмана **28**, сохраняющим *цис*-конфигурацию заместителей (схема 9). Богатый синтетический потенциал таких соединений очевиден.

Схема 9



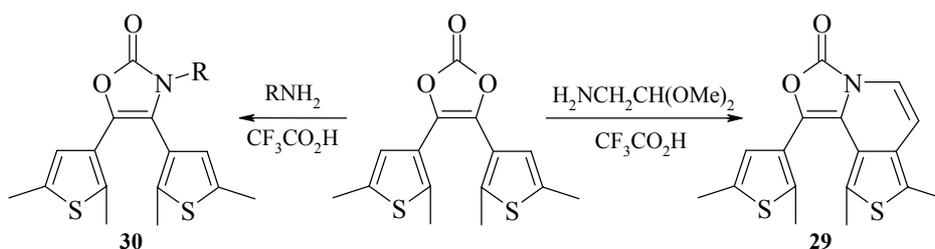
Подчеркнем, что синтезированы аналоги упомянутых выше структур, содержащие вместо остатков 2,5-диметилтиофена фрагменты **8**, **10–14**.

Получены рентгено-структурные данные для дигетарилэтенов, в которых связующим мостиком между тиенильными фрагментами служат фрагменты перфторциклопентена, малеинового ангидрида и циклобутендиона. Установлено, что бензоксазольный и бензотиазольный заместители в положениях 2 тиенильных колец копланарны плоскости тиофеновых циклов. В то же время показано, что для открытой формы **A** всех дитиенилэтенов характерен значительный разворот тиенильных фрагментов относительно плоскости связующего цикла, в результате чего для ряда веществ расстояние между атомами C(2)-C'(2) тиенильных колец оказывается значительно больше нормального ван-дер-ваальсового контакта, что геометрически неблагоприятно для реакций фотоциклизации.

В связи с этим были разработаны подходы к синтезу 1,2-дитиенилэтенной системы **29** с благоприятной для фотоциклизации конформацией, заключающийся

в дополнительном химическом связывании мостика с одним из двух тиофеновых колец (схема 10).

Схема 10



Кроме того, было показано, что изменение объема заместителей R в мостике структуры 30 также сказывается на взаимной ориентации тиофеновых циклов.

#### Литература

1. Irie M., *Chem. Rev.* **2000** 100 1685.
2. Krayushkin M., *Chem. Heterocycl. Comp.* **2001** 37 (1) 19.
3. Krayushkin M., Vorontsova L., Uzhinov B., *J. Photoenergy* **2001** 3 (1) 25.
4. Seehra J., Mckew J., Lovering F., *et al.*, USA Patent WO 1999-US3898 19 990 224; *Chem. Abstr.* 131 199619.
5. Asakai R., Sodeoka M., Fujita M., Katoh M., *et al.*, Jpn. Patent WO 9 942 100 A1 19 990 826; *Chem. Abstr.* 131 165337.
6. Dhingra U., Huryn D., Ke J., *et al.*, Switz. Patent WO 9 947 518 A1 19 990 923; *Chem. Abstr.* 131 228648.

## Фурфуриденарилиденцикланоны. Реакции с азотсодержащими нуклеофильными реагентами с сохранением и раскрытием фуранового цикла

Кривенько А.П., Николаева Т.Г., Бугаев А.А., Голиков А.Г.

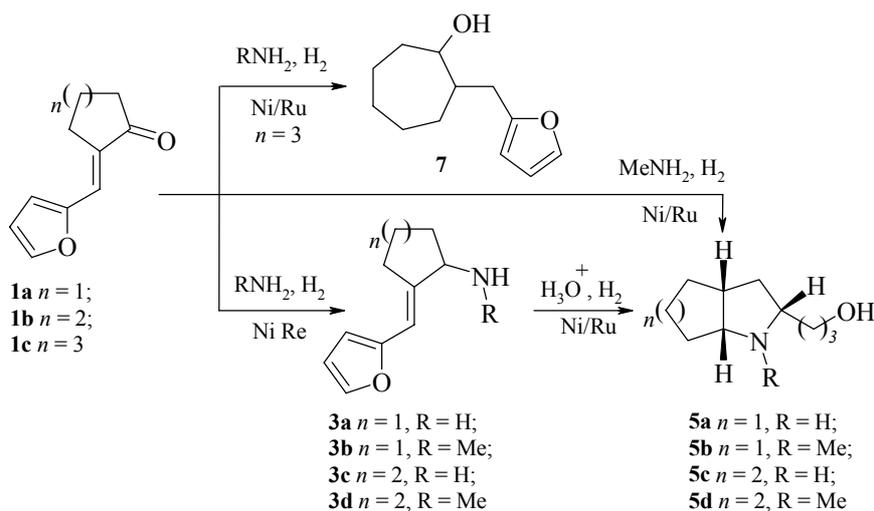
Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского  
410026, Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. I

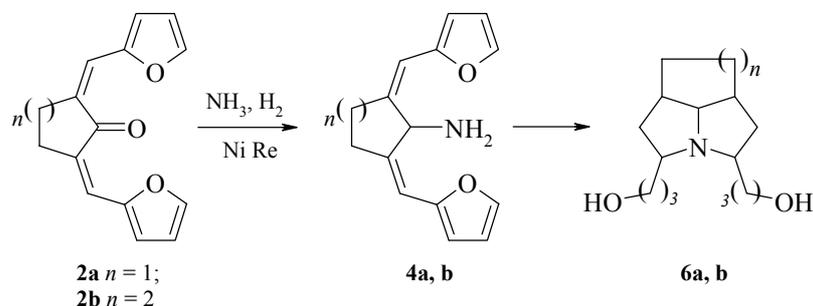
Фурфуриден и арилиденцикланоны, содержащие в своем составе несколько различных реакционных центров, широко используются в органическом синтезе для построения карбо- и гетероциклических соединений. Известны они своей разнообразной биологической активностью и иными ценными свойствами [1–3].

Особенностью фурфуриденцикланонов является способность вступать в реакции не только с участием С=C и С=О связей боковой цепи, но и с раскрытием фуранового цикла. Мы изучили их поведение в условиях гидроаминирования и гидразинирования с сохранением, либо раскрытием гетерокольца.

Гидроаминирование фурфуриденцикло(пента)гексанонов **1a, b** и дифурфуриденцикло(пента)гексанонов **2a, b** (100°C, 10 МПа, CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> или NH<sub>3</sub>, этанол, Ni ск.) протекает с сохранением фуранового цикла и образованием аминов **3a–d**, **4a, b** [4] (схема 1). Гидрогенизация последних в кислых водных растворах (pH 4–5, 100°C, 10 МПа, Ni/Ru) приводит к расщеплению одного или двух фурановых колец с образованием оксипропилзамещенных циклано(б)пирролидинов **5a–d** [4] и цикланопирролизидинов **6a, b**. Гидрометиламинирование фуранов **1a, b** в кислых водно-спиртовых растворах (pH 4–5) в присутствии солянокислого метиламина (80°C, 8 МПа, Ni/Ru) дает сразу пиримидины **5b** и **d** [5].

Схема 1



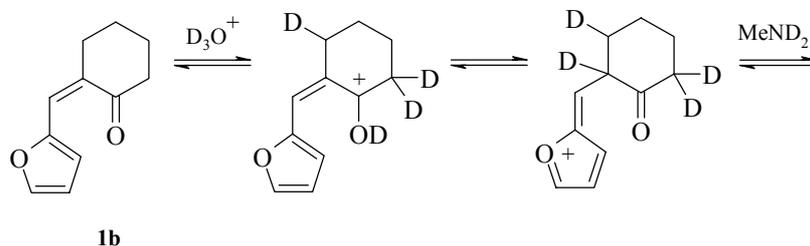


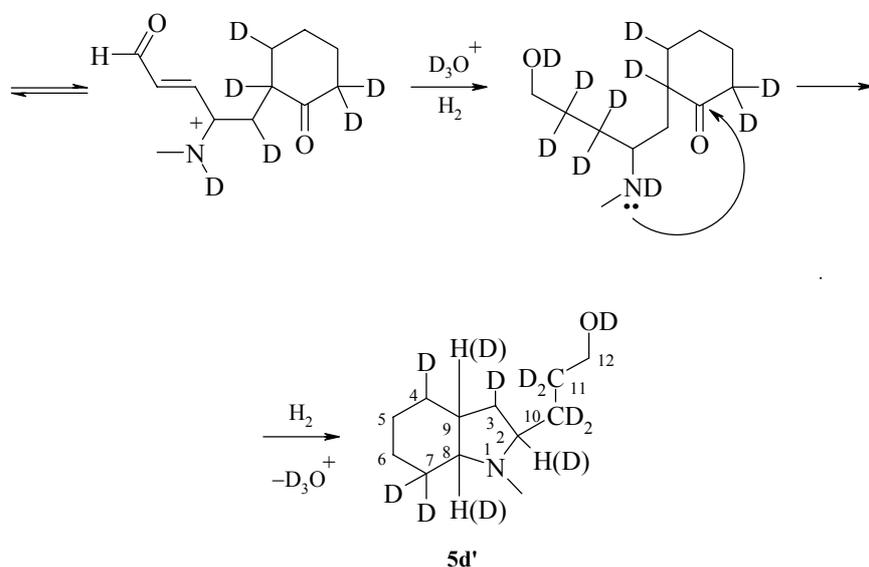
При увеличении размера алициклического фрагмента в исходном кетоне **1c** процессы рециклизации и гидроаминирования полностью подавляются гидрогенизацией олефиновой связи и карбонильной группы с образованием 2-фурфурилциклогептанола **7**.

Оба пути каталитического синтеза пирролидиновых спиртов **5b, d** протекают стереонаправленно и приводят к идентичным продуктам с *цис*-ориентацией водорода при хиральных центрах. Для выявления механизма образования пирролидиновых спиртов **5** мы провели гидрометилами́нирование кетона **1b** в условиях дейтерообмена ( $C_2H_5OD-D_2O-DCl$ , pH 4–5, 80°C, 8 МПа, Ni/Ru).

При сравнении  $^{13}C$  ЯМР спектров недеитерированного и дейтерированного аминоспиртов **5d** и **5d** в спектре последнего отмечено уменьшение интенсивности сигналов и появление рядом с ними мультиплетов сигналов атомов C(2), C(3), C(4), C(8), C(9), свидетельствующих о частичном изотопном обмене. Исчезновение синглетов сигналов атомов C(7), C(10), C(11) и появление мультиплетов свидетельствует о полном дейтерировании этих позиций. Исходя из расположения атомов дейтерия и учитывая легкость обмена протонов на дейтерий при гетероатомах активированных метиленовых и метиновых групп, можно представить возможную схему рециклизации фуранового кетона в пирролидиновый спирт (схема 2), включающую стадии дейтерирования атома кислорода карбонильной группы, *кетонольной* таутомерии, нуклеофильного присоединения амина по экзоциклической связи C=C, раскрытие фуранового цикла и внутримолекулярное гидроаминирование.

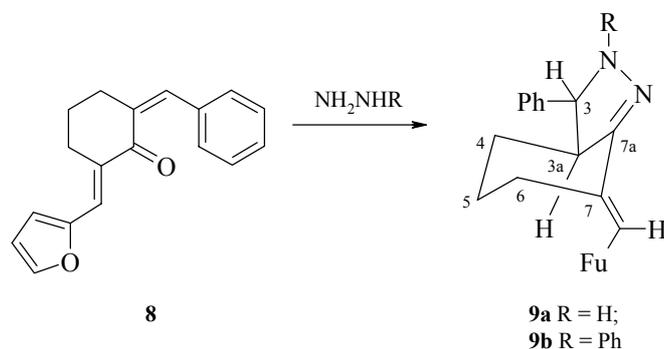
Схема 2





Ранее нами было установлено, что фурфуриленкетоны **1a**, **b** при взаимодействии с гидразингидратом в зависимости от соотношения реагентов образуют с высокими выходами соответствующие азины, либо циклоалка(с)пиразолины [6]. В продолжение этих исследований мы синтезировали ранее неизвестные кетоны несимметричного строения – 2-фурфурилен-6-арилиденциклогексаноны [7]. Последние получены конденсацией циклогексанона с альдегидами ароматического и фуранового рядов в условиях основного либо кислотного катализа. При реакции несимметричного 2-фурфурилен-6-бензилиденциклогексанона **8** (схема 3) с гидразингидратом при соотношении 2 : 1 ожидаемые азины не образуются, а реакции кетона **8** с избытком гидразингидрата и фенилгидразином протекают с участием сопряженной системы связей C=C–C=O и приводят к образованию с выходами до 90% продуктов азациклизации – гексагидроиндазолам **9a**, **b** строение которых было подтверждено анализом их спектров  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР.

Схема 3



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **9a**, **b** сигналы вицинальных протонов при атомах C(3) и C(3a) с  $J_{3,3a} = 12$  и 14 Гц свидетельствуют об их *транс*-расположении. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  (табл. 1) сигналы  $sp^3$ -гибридных атомов углерода C(3) и C(3a) и атомов C(7), C(7a) подтверждают строение соединений **9a**, **b**.

**Таблица 1.** Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **9a**, **b**

Соединение	$\delta$ , м.д.							
	C(3)	C(3a)	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	C(7a)	=CH
<b>9a</b>	74.38	57.50	30.00	25.00	29.00	122.07	144.23	125.37
<b>9b</b>	72.72	56.31	27.97	22.98	27.79	119.72	143.27	125.96

Таким образом, нами предложены пути перехода от доступных  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов фуранового ряда к пятичленным азотсодержащим гетероциклам – циклоалкапирролидинам, пирролизидина и гексагидроиндазолам.

### Литература

1. Jia Z., Quail J., Dimmock J., *Acta Crystallogr.* **1989** 45 (2) 285.
2. Dhar D.N., *The Chemistry of Chalcones and Related Compounds*, New York: Wiley, 1981.
3. Kawamata J., Jhoue K., Jnabe T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998** 71 (12) 2777.
4. Химия пяти-, шестичленных N,O-содержащих гетероциклов, под ред. Кривенько А.П., Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1997.
5. Харченко В.Г., Кривенько А.П., Николаева Т.Г., *ХГС* **1983** (11) 1561.
6. Кривенько А.П., Запара А.Г., Иванников А.Н., Клочкова И.Н., *ХГС* **2000** (4) 471.
7. Кривенько А.П., Бугаев А.А., Голиков А.Г., *ХГС*, в печати.

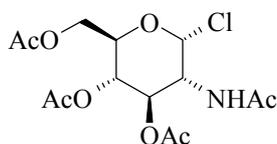
## Краун-эфиры как катализаторы синтеза **O**- и **S**-гликозидов **N**-ацетилглюкозамина

Курьянов В.О.<sup>1</sup>, Чупахина Т.А.<sup>1</sup>, Чирва В.Я.<sup>1</sup>, Григораш Р.Я.<sup>2</sup>,  
Котляр С.А.<sup>2</sup>, Камалов Г.Л.<sup>2</sup>

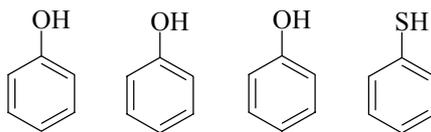
<sup>1</sup>Таврический национальный университет  
95007, Украина, АР Крым, Симферополь, ул. Ялтинская, 4

<sup>2</sup>Физико-химический институт НАН Украины  
65080, Одесса, Люстдорфская дорога, 86

Ранее нами было показано, что гликозилирование фенолов, синтетических аналогов кумаринов и хромонов 2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- $\alpha$ -D-глюкопиранозилхлоридом **1** с выходами от 43 до 86% легко протекает в системе безводный ацетонитрил–K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>–15-краун-5 (15K5) [1, 2]. С целью изучения влияния строения и размера цикла краун-эфиров, а также расширения границ применения метода, были проведены исследования реакции хлорида **1** с фенолами **2–4** при катализе различными бензокраун-эфирами, а также с тиофенолом **5** и гетероароматическими тиолами **6–9** и бензоксазолоном **10** в присутствии 15K5.



**1**

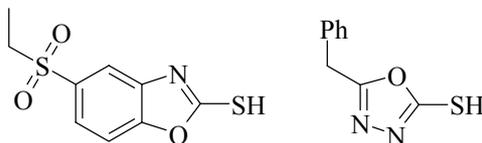


**2**

**3**

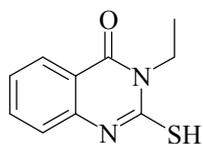
**4**

**5**

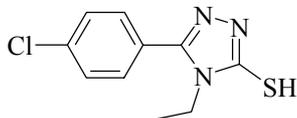


**6**

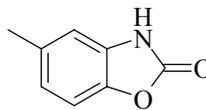
**7**



8

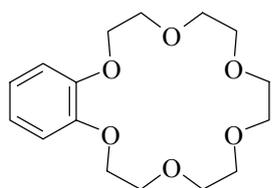


9

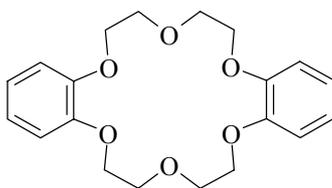


10

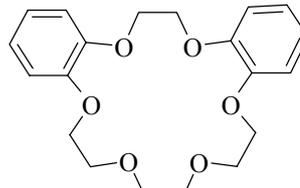
Изучалась каталитическая активность [3,3]добензо-18-краун-6 ([3,3]ДБ18К6), [2,4]добензо-18-краун-6 ([2,4]ДБ18К6), [1,5]добензо-18-краун-6 ([1,5]ДБ18К6), монобензо-18-краун-6 (МБ18К6) и дифенил-20-краун-6 (ДФ20К6).



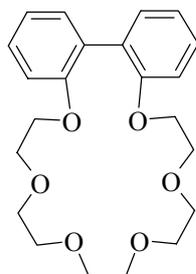
МБ18К6



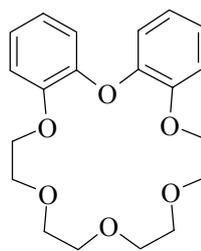
[3,3]ДБ18К6



[2,4]ДБ18К6



ДФ20К6



[1,5]ДБ18К6

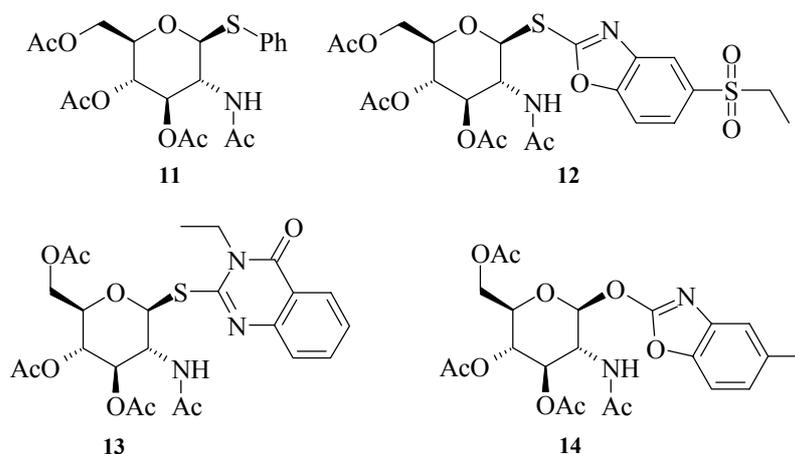
Гликозилированию подвергались фенолы 2–4. Реакцию проводили, как описано в [1], используя эквимольные количества хлорида **1**, гликозил-акцептора, безводного поташа и 20 мол. % краун-эфир. Полученные данные сравнивались с таковыми для 15К5 (табл. 1).

**Таблица 1.** Выходы арилгликозидов и время реакции, полученные для бензо-краун-эфиров в сравнении с 15-краун-5

Краун-эфир	Агликон					
	2		3		4	
	Выход, %	Время, ч	Выход, %	Время, ч	Выход, %	Время, ч
[3,3]ДБ18К6	42	7	76	4	49	6
[2,4]ДБ18К6	73	5	86	5	72	7
[1,5]ДБ18К6	83	2.5	75	4.5	68	4
ДФ20К6	81	2.5	67	4.5	69	6
МБ18К6	66	4	83	6	74	5
15К5	43	7	76	7	43	9

Как видно из данных таблицы, несимметричные бензокраун-эфиры при прочих равных условиях являются более эффективными катализаторами данной реакции, чем 15К5 и ДБ18К6. По-видимому, решающую роль играет не размер макроцикла, а его конформационные особенности, что подтвердил проведенный нами синтез фенил 2-ацетида-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозида в присутствии дициклогексано-18-краун-6 (смесь изомеров А и В). Несмотря на высокую эффективность данного катализатора в различных реакциях нуклеофильного замещения [3], выход фенилгликозида составил 39%, что даже несколько ниже, чем для двух других симметричных краун-эфиров (см. табл. 1).

Гликозилирование тиольных соединений **5**, **6**, **8** и 5-метилбензоксазолон **10** в аналогичных условиях при катализе 20 мол. % 15К5 показало, что метод применим не только для получения О-, но также и S-гликозидов N-ацетилглюкозамина, причем природа связанного с нуклеофильным центром радикала не оказывает существенного влияния на ход реакции и выходы целевых продуктов. Так, выходы гликозидов **11–14** составили 59, 75, 61 и 58%, соответственно, причем зафиксировано образование только S- и O-гликозидов.



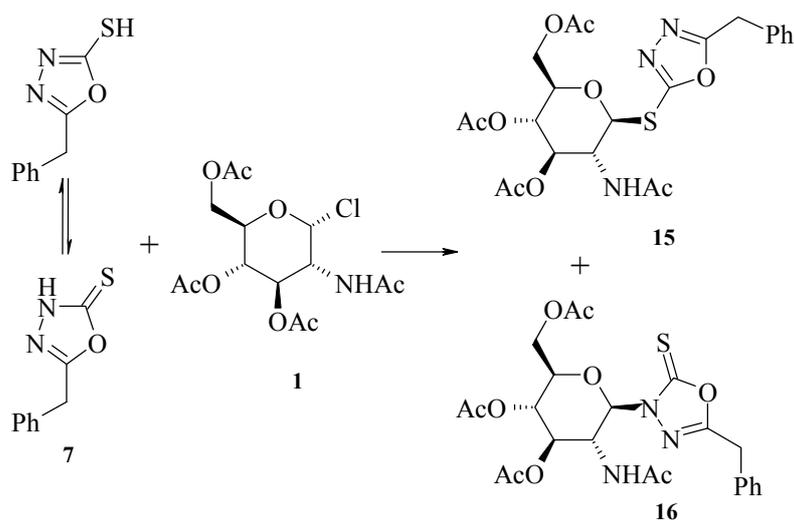
Однако в случае тиолов **7** и **9** реакция осложняется образованием двух продуктов (схема 1). Наряду с 1-тиогликозидами **15** и **17** (выход 20 и 42%, соответственно) наблюдается образование *N*-гликозидов **16** и **18** (выход 17 и 35%, соответственно).

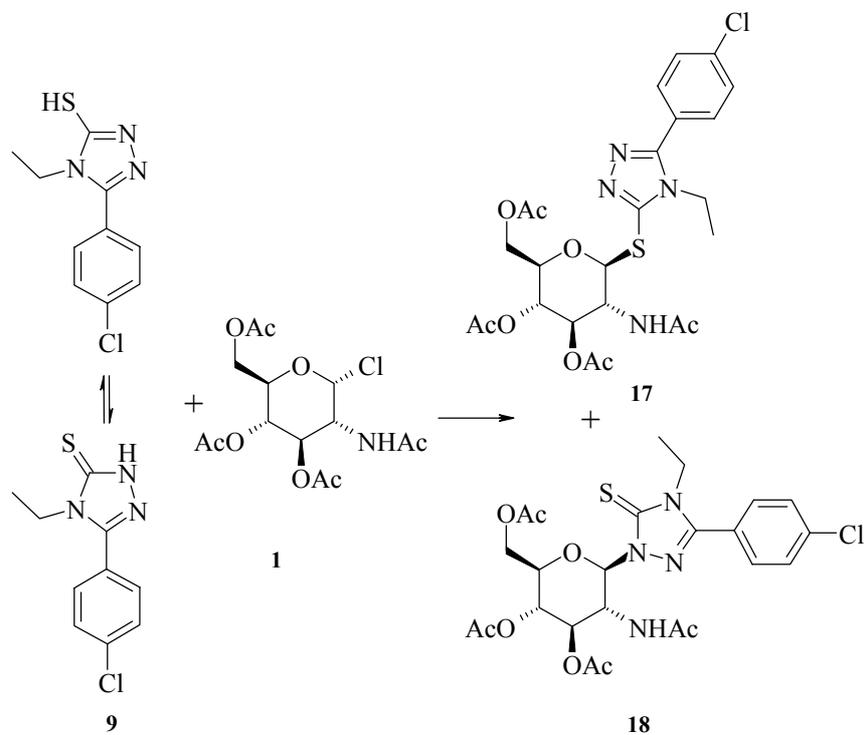
Факт образования гликозидов двух типов подтверждается ПМР спектрами синтезированных соединений. В спектрах *S*- и *O*-гликозидов **11**, **12**, **13**, **14**, **15** и **17** идентифицированы сигналы протонов углеводного остатка: синглеты *O*- и *N*-ацетильных групп в области 1.82–2.08 м.д., скелетных протонов в области 4.03–5.27 м.д., дублет протона ацетамидной группы с химическим сдвигом 5.32–6.38 м.д. и константой спин-спинового (КССВ) взаимодействия 9 Гц, а также дублет аномерного протона с химическим сдвигом 4.85–6.21 м.д. и КССВ 9.6–11 Гц, что однозначно подтверждает  $\beta$ -конфигурацию гликозидной связи. Сигналы протонов агликонов по величинам химических сдвигов, характеру и мультиплетности сигналов соответствуют ожидаемым и свидетельствуют о том, что гликозил-акцепторы в условиях реакции не подверглись деструктивным или иным изменениям.

Характерными особенностями спектров гликозидов **16** и **18** является смещение сигнала аномерного протона в более слабое поле по сравнению с сигналом протона NH-группы (5.82 м.д. (H-1) и 5.65 м.д. (NH) для **16**, и 6.21 м.д. (H-1) и 5.81 м.д. (NH) для **18**), что не наблюдается для *O*- и *S*-гликозидов [1, 4, 5], в спектрах которых дублет протона у C-1 всегда проявляется в более сильном поле, чем дублет протона ацетамидной группы.

Таким образом, нами показана принципиальная возможность и высокая эффективность использования различных краун-эфиров в синтезе *O*- и *S*-арил- и гетарилгликозидов *N*-ацетилглюкозамина. Установлено, что в случае глюкозамидирования гетероароматических тиолов, существующих в различных таутомерных формах, наряду с тиогликозидами также может наблюдаться образование *N*-гликозидов.

Схема 1





### Литература

1. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др., *Биоорган. хим.* **2001** 6 (27) 434.
2. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др., *Хим. природ. соед.* **2001** 1 35.
3. Общая органическая химия, под ред. Кочеткова Н.К., М.: Химия, 1982, т. 2, с. 419.
4. Roy R., Tropper F., *Synth. Commun.* **1990** 14 (20) 2097.
5. Roy R., Tropper F.D., Romanowska A., *et al.*, *Glycoconjug. J.* **1991** 2 (8) 75.

## Сtereo- и региоселективные реакции присоединения 2- и 3-гидроксиметилиндолов к аскорбиновой и дегидроаскорбиновой кислотам

Лавренов С.Н.<sup>1</sup>, Королев А.М.<sup>1</sup>, Турчин К.Ф.<sup>2</sup>,  
Преображенская М.Н.<sup>1</sup>

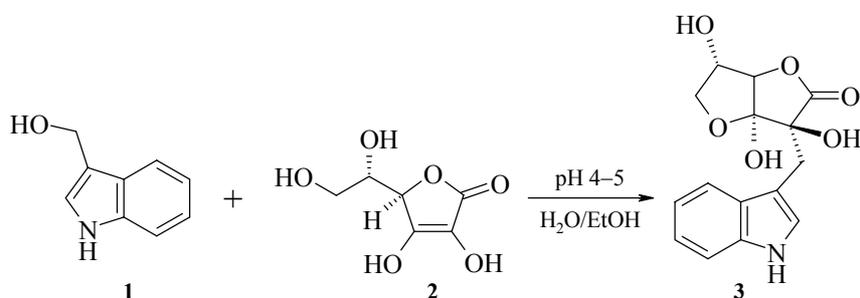
<sup>1</sup>НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе РАМН  
119021, Москва, Б. Пироговская, 11

<sup>2</sup>Центр по химии лекарственных средств ВНИХФИ  
Москва, ул. Зубовская, 7

Аскорбиген – {2-С-[(индол-3-ил)метил]- $\alpha$ -L-ксило-гекс-3-улофуранозоно-4-лактон} **3**, который является природным соединением и содержится в некоторых растениях семейства крестоцветных (капусте различных видов, редисе, редьке и др.), является высоко активным соединением, повышающим резистентность организма к различным химическим и биологическим воздействиям, и является перспективным объектом для изучения.

Аскорбиген образуется при взаимодействии 3-гидроксиметилиндола **1** с L-аскорбиновой кислотой **2** в мягких условиях – при комнатной температуре в водно-спиртовой среде при pH 4.5–5 [1] (схема 1).

Схема 1

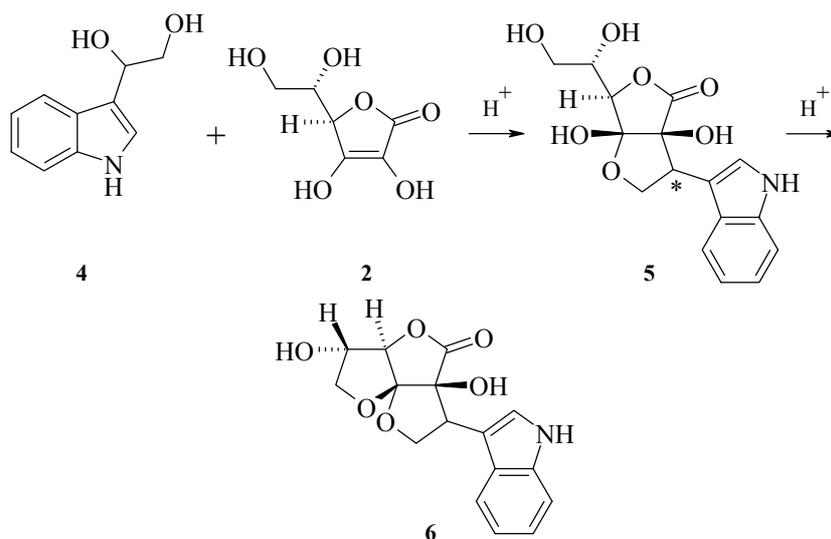


Это пример простого стерео- и региоселективного образования С-С связи в результате электрофильного присоединения скатильного катиона по 2-С положению молекулы L-аскорбиновой кислоты, с последующей стабилизацией образующейся молекулы за счет дополнительного замыкания гемикетального фуранозного цикла с участием 6-ОН и 3-кетогрупп АК. Со стереохимической точки зрения эта реакция *транс*-присоединения, то есть вступающие в реакцию функциональные группы располагаются по разные стороны двойной связи.

В некоторых случаях, например, при взаимодействии 1-(индол-3-ил)-1,2-этандиола **4** с аскорбиновой кислотой **2**, происходит *цис*-присоединение, когда стабилизация молекулы с образованием второго фуранового цикла происходит не за

счет 6-ОН и 3-кетогрупп **2**, как в аскорбигене, а за счет концевой ОН-группы этандиольного заместителя индола, и 3-кетогруппы **2**, которые, создавая гемикетальный фурановый цикл по одну сторону с соседним скатильным атомом, образуют "цис-изомер" аскорбигена **5**. Stereoизомеры **5** по скатильному центру (\*) были разделены и стереохимия их была установлена методами ЯМР [2] (схема 2).

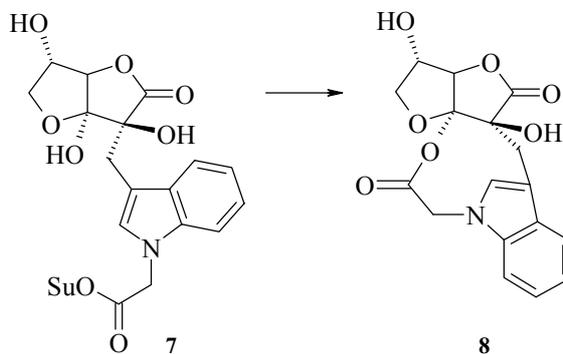
Схема 2



Дополнительную стабильность этой молекуле придает образование, при подкислении, полного кетала **6** у 3-С атома за счет взаимодействия гемикетального гидроксила и 6-ОН группы остатка аскорбиновой кислоты.

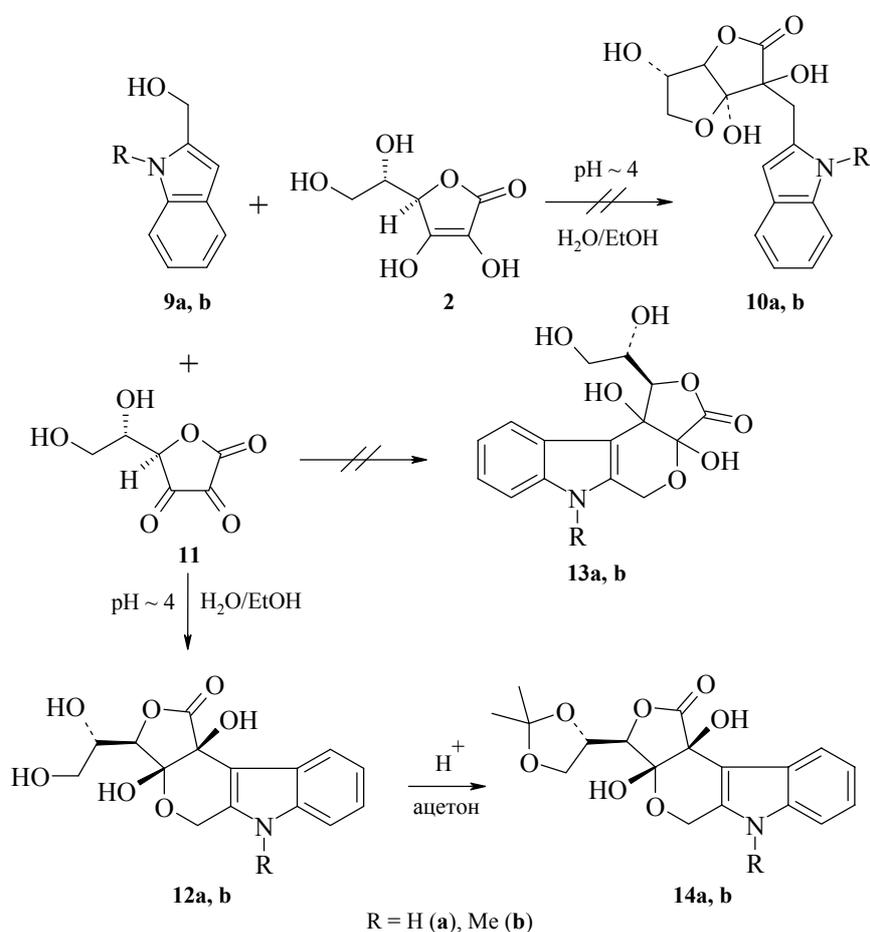
В случае N-гидроксисукцинимидного эфира N-карбоксиметиласкорбигена, сначала происходит образование гемикетала **7** с участием 6-ОН и 3-кетогруппы, а затем внутримолекулярная лактонизация гемикетальной ОН-группы с образованием трициклического продукта **8** (схема 3).

Схема 3



В отличие от 3-гидроксиметилиндола, 2-гидроксиметилиндол **9a** менее реакционноспособен. Он не взаимодействует с аскорбиновой кислотой, и не образует аскорбигеноподобных структур **10a**, даже в достаточно жестких условиях (при нагревании, в интервале pH 1–6), но при длительной инкубации реакционной смеси, в ней накапливается дегидроаскорбиновая кислота **11**, образующаяся при окислении аскорбиновой кислоты кислородом воздуха, с которой **9a** взаимодействует с образованием тетрациклического продукта 3-(1,2-дигидроксиэтил)-3a,10c-дигидрокси-3a,5,6,10c-тетрагидро-3H-2,4-диокса-6-аза-циклопента[с]флуорен-1-она **12a** (схема 4).

Схема 4



Если аскорбиновую кислоту предварительно окислить в дегидроаскорбиновую, то реакция протекает значительно быстрее, и выходы увеличиваются до 50–60%. При взаимодействии **12a** с ацетоном в присутствии *n*-толуолсульфокислоты, были получены соответствующие кристаллические изопропилиденовые производные **14a**.

Аналогично протекает взаимодействие 1-метил-2-гидрокси метилиндола **9b** и дегидроаскорбиновой кислоты. Выбор между структурами **12a, b** и **13a, b** был сделан на основании данных спектров ЯМР.

Строение **12a, b** и **14a, b** установлено на основании данных масс-спектрометрии высокого разрешения и спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР и  $^{13}\text{C}$  ЯМР. Измеренные величины ядерного эффекта Оверхаузера в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР позволяют высказать предположение о геометрии тетрациклической системы (*cis*-сочленение фуранового и пиранового циклов), т.е. *3a R*, *10c R* конфигурация.

### Литература

1. Преображенская М.Н., Королев А.М., *Биоорг. хим.* **2000** 26 (2) 97.
2. Preobrazhenskaya M.N., Lazhko E.I., Korolev A.M., *Tetrahedron: Asymmetry* **1996** 7 (3) 641.

## Гетероциклические соединения на основе хлор-, бромвинилкетонов

Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Мирскова А.Н.

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН  
664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1*

Обобщены и проанализированы данные по синтезу гетероциклических соединений на основе 1-хлор-, 1,2- и 2,2-дихлор(бром)винилкетонов. Показано, что 2-галогененоны – удобные строительные блоки для создания гетероциклических соединений пиринового, тиазинового, тиазольного, дитиолового, дитиетанового, бензимидазольного, хинолинового, пиразольного и других рядов.

Наличие в структуре галогененонов карбонильной группы, высокоэлектрофильной двойной связи и подвижных атомов галогена, а также региоселективность протекания многих реакций с нуклеофилами, позволяет осуществить направленный синтез гетероциклических продуктов на их основе.

Способность алкилгалогенвинилкетонов образовывать полиеновые структуры в результате кротоновой конденсации служит удобным методом получения не изученных функционализированных пиринов.

Легкость протекания реакций нуклеофильного замещения атомов галогена 2-хлор(бром)енонов на гетероциклический остаток позволило осуществить функционализацию ряда гетероциклических соединений. В то же время, эта перспективная реакция требует дальнейшего развития, поскольку в процессе кетовинилирования исследовано только ограниченное число NH-гетероциклов: морфолин, пирролидин, пиперидин, имидазол.

Наибольшее значение для синтеза гетероциклических соединений имеют реакции галогенвинилкетонов как с ациклическими бифункциональными нуклеофилами, так и с O,O-, N,O-, N,N-, N,S-1,2-функционально замещенными бензола.

Особое внимание в докладе уделено развитию методов синтеза 1-алкил(арил)-4(5)-хлор(бром)пиразолов, в том числе и в результате открытой одностадийной реакции однонаправленной гетероциклизации 2-хлор-, 2,2-дихлор(бром)винилкетонов с 1,1-диметилгидразином в 1-метил-5-Н-, 5-С1-, 5-Вг-пиразолы.

Представленный в докладе материал охватывает публикации за период 1967–2001 г. и показывает перспективность дальнейших исследований по созданию методологии направленного синтеза гетероциклических соединений на основе галогенвинилкетонов. Важно отметить, что и в настоящее время поиск путей синтеза иод-, бром- и хлорвинилкетонов не прекращается.

*Доклад сделан по материалам обзора, полный текст которого опубликован: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 284.*

## Поиск биологически активных соединений среди функциональных производных 4-тиазолидонов

Лесык Р.Б., Зименковский Б.С.

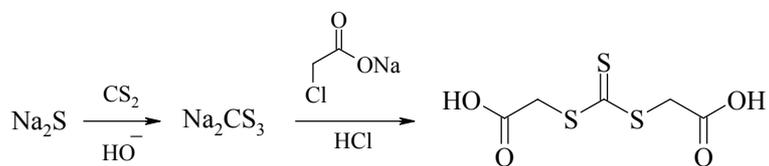
Львовский государственный медицинский университет им. Данила Галицкого  
79010, Украина, Львов, Пекарская, 69

Среди 4-тиазолидонов с широким спектром фармакологического действия традиционно выделяются производные 2,4-тиазолидиндиона и 2-тиоксо-тиазолидин-4-она (роданина). В медицинскую практику внедрены стимуляторы эндогенного инсулина тиазолидиндионного ряда (троглитазон, пиоглитазон, розиглитазон, дорглитазон), которые стали отдельной фармакологической группой лекарственных средств в терапии инсулиннезависимого диабета [1–6]. Производное роданина – эпальрестат – является высокоэффективным ингибитором альдозоредуктазы и имеет определенные перспективы для лечения осложнений диабета (катаракты, нефропатии, нейропатии) [7]. Ряд оригинальных 4-тиазолидонов находятся на разных стадиях клинических исследований как потенциальные тиромиметические, противовоспалительные, антимикробные, противовирусные, сердечно-сосудистые, противоишемические, противоопухолевые, тромболитические средства [2, 8–10]. С другой стороны 2,4-тиазолидиндионный и роданиновый циклы, благодаря разносторонней реакционной способности, являются "building blocks" для конструирования различных конденсированных и неконденсированных гетероциклических систем.

Целью нашего исследования является поиск структур-лидеров ("lead compounds") с использованием тиазолидинового каркаса ("template") для целенаправленного синтеза биологически активных производных как потенциальных лекарственных средств. Для моделирования структуры новых веществ и синтеза комбинаторных библиотек использованы производные 2,4-тиазолидиндиона и роданина.

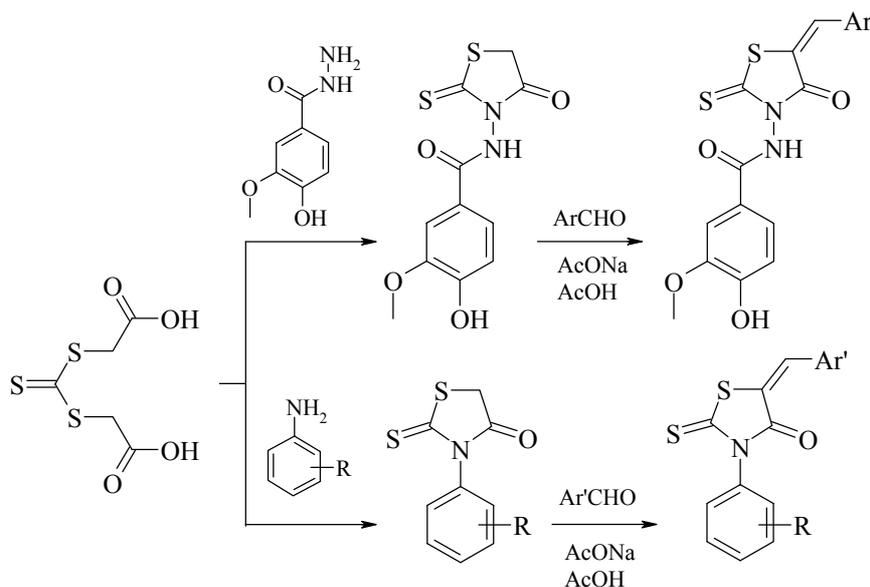
Одними из объектов наших исследований стали 3-R-роданины, синтезированные за методом Гольмберга, исходя из тиокарбонил-*bis*-тиогликолевой кислоты [11, 12]. Мы оптимизировали метод синтеза указанной кислоты на стадии получения три thiокарбоната натрия: использование 10% гидроксида калия от количества реагентов приводит к выходу 55% против 44% (схема 1).

Схема 1



Взаимодействием тиокарбонил-бис-тиогликолевой кислоты с гидразидом ванилиновой кислоты и ароматическими аминами синтезированы необходимые производные роданина, которые в условиях реакции Кневенгеля превращены в 5-арилиденпроизводные (схема 2). Формирование указанной комбинаторной библиотеки обосновано решающим влиянием характера арилиденового остатка на вид и силу фармакологического эффекта 4-тиазолидонов [11, 13].

Схема 2



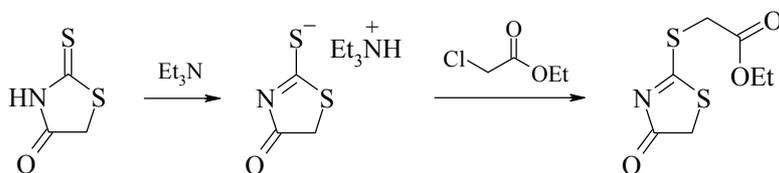
R = 2-Me, 3-Me, 4-Me, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 3-CF<sub>3</sub>, 2-OH, 3-OH, 4-OH, 4-OEt;

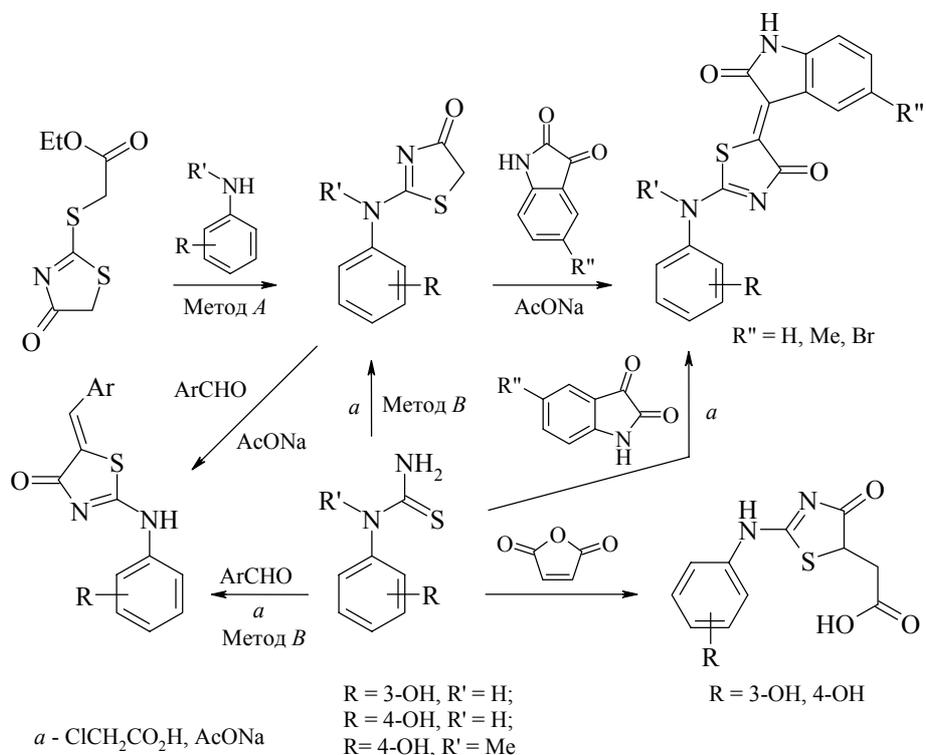
Ar = Ph, 3,4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-MeO-4-OHC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-(Me<sub>2</sub>N)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, PhCH=;

Ar' = Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, PhCH=, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CCl=

Разработан эффективный метод получения 2-ариламинотиазолин-2-онов-4 на основе этил-2-(4-оксо-4,5-дигидро-2-тиазолилсульфанил)ацетата (схема 3, метод A). Проведен встречный синтез указанных соединений из арилтиомочевин (метод B).

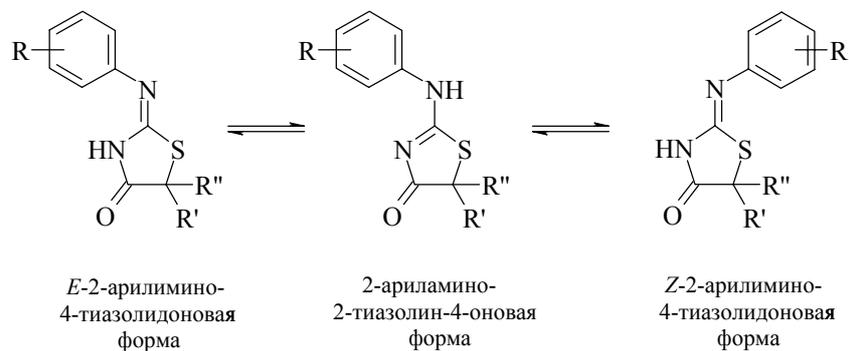
Схема 3





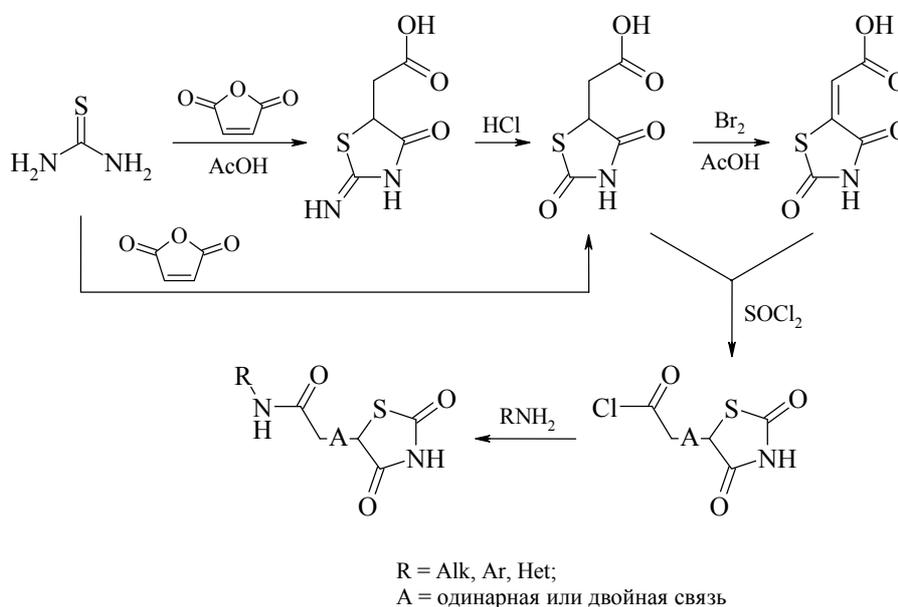
Для синтезированных 2-ариламино-2-тиазолин-4-онов характерна прототропная амина-иминная таутомерия (схема 4), что подтверждено ИК и ПМР спектрами. В некоторых случаях в спектрах ПМР соединений наблюдаются сигналы *Z*- и *E*-таутомеров иминоформы.

Схема 4



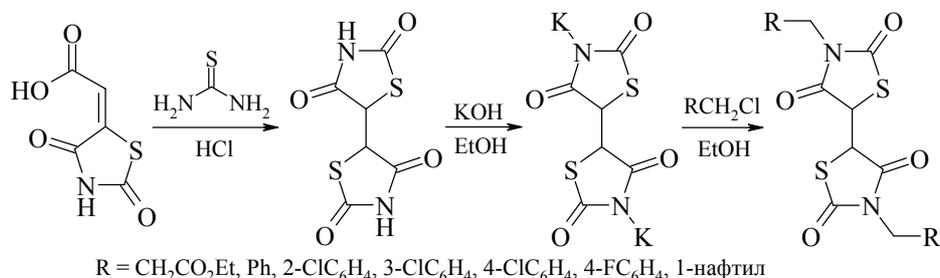
Мы разработали эффективный одностадийный метод синтеза 2,4-тиазолидиндион-5-уксусной кислоты, который основан на взаимодействии тиомочевины и малеинангидрида в среде концентрированной соляной кислоты и имеет существенные преимущества в чистоте и выходе продукта перед классическим двухстадийным [14]. Взаимодействием 2,4-тиазолидиндион-5-уксусной кислоты с бромом в уксусной кислоте синтезирован 5-карбоксиметилиден-2,4-тиазолидиндион [14] (схема 5). На основе указанных гетероциклических кислот получена библиотека амидов алифатического, ароматического и гетероциклического рядов.

Схема 5



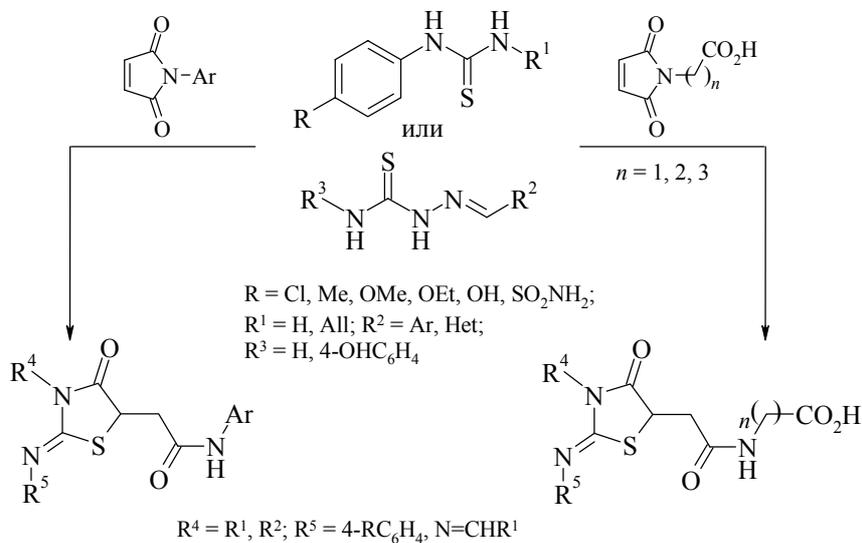
Следует отметить, что взаимодействие тиомочевины и ряда производных ненасыщенных карбоновых кислот в среде HCl, объединяющее присоединение изоформы тиомочевины к двойной связи, гетероциклизацию в 4-тиазолидиноновый цикл и гидролиз иминогруппы в положении 2, можно рассматривать как общий метод получения 5-замещенных 2,4-тиазолидиндионов. Так, аналогично реагирует цитраконовый ангидрид с образованием 2-(2,4-тиазолидиндион-5-ил)пропановой кислоты, а использование в указанной реакции 5-карбоксиметилиден-2,4-тиазолидиндиона приводит к 5,5'-бис-2,4-тиазолидиндиону. 5,5'-бис-2,4-Тиазолидиндион легко образует дикалиевую соль в среде этанола, алкилированием которой синтезированы различные 3,3'-дизамещенные производные (схема 6).

Схема 6



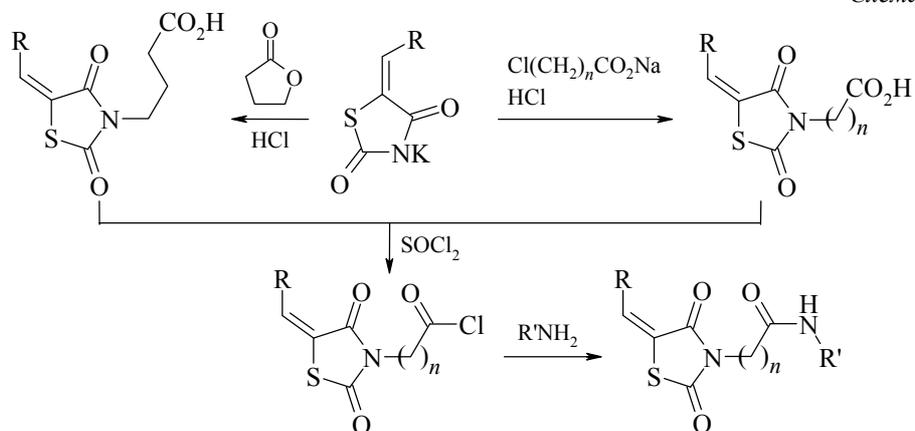
Для формирования комбинаторной библиотеки амидов 2-замещенных и 2,3-ди-замещенных 4-тиазолидон-5-уксусных кислот использовано взаимодействие маленимидов с тиомочевинами или тиосемикарбазонами в уксусной кислоте. Для синтеза труднодоступных производных с аминокислотным фрагментом в молекуле маленимида, полученный *in situ* длительным нагреванием малениангидрида и соответствующей аминокислоты в уксусной кислоте, не выделялся, а вводился непосредственно в реакцию (схема 7).

Схема 7



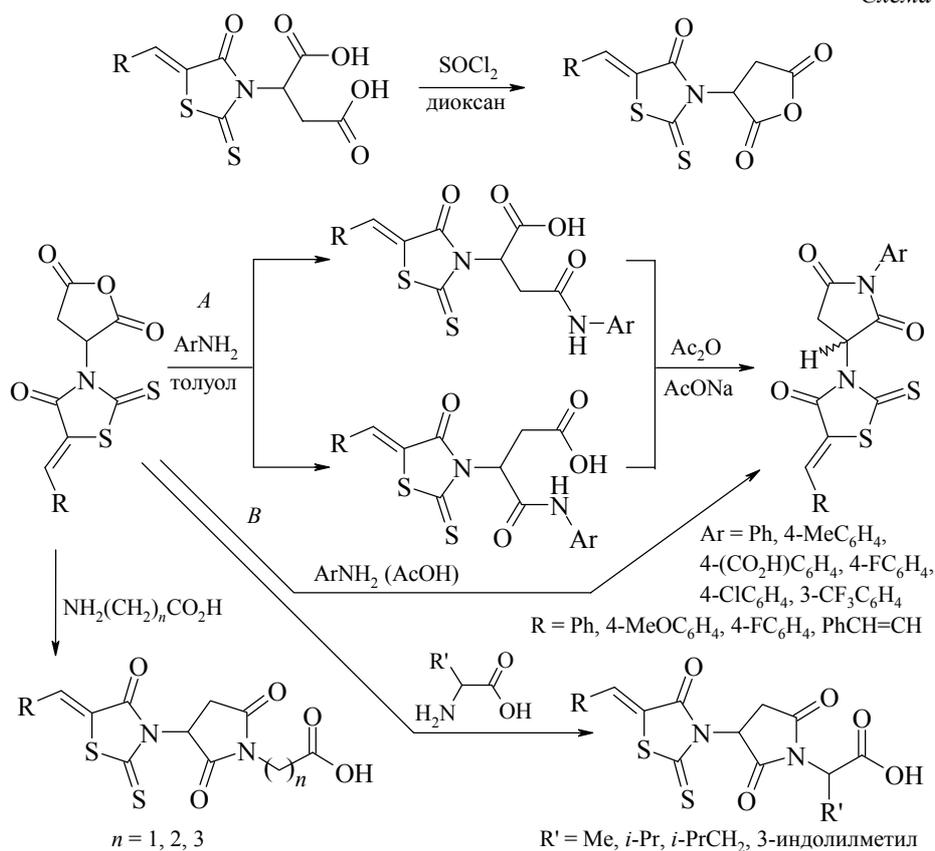
Методом алкилирования калиевых солей 5-арилиден-2,4-тиазолидиндионов синтезированы труднодоступные 5-арилиден-2,4-тиазолидиндион-3-алканкарбоновые кислоты с различной длиной углеводородного радикала, которые через соответствующие хлорангидриды использованы для формирования комбинаторной библиотеки амидов (схема 8).

Схема 8



R = Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, PhCH=CH, PhCMe=CH;  
R' = Ar, Het, Alk

Схема 9



Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
4-(CO<sub>2</sub>H)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
R = Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, PhCH=CH

R' = Me, *i*-Pr, *i*-PrCH<sub>2</sub>, 3-индолилметил

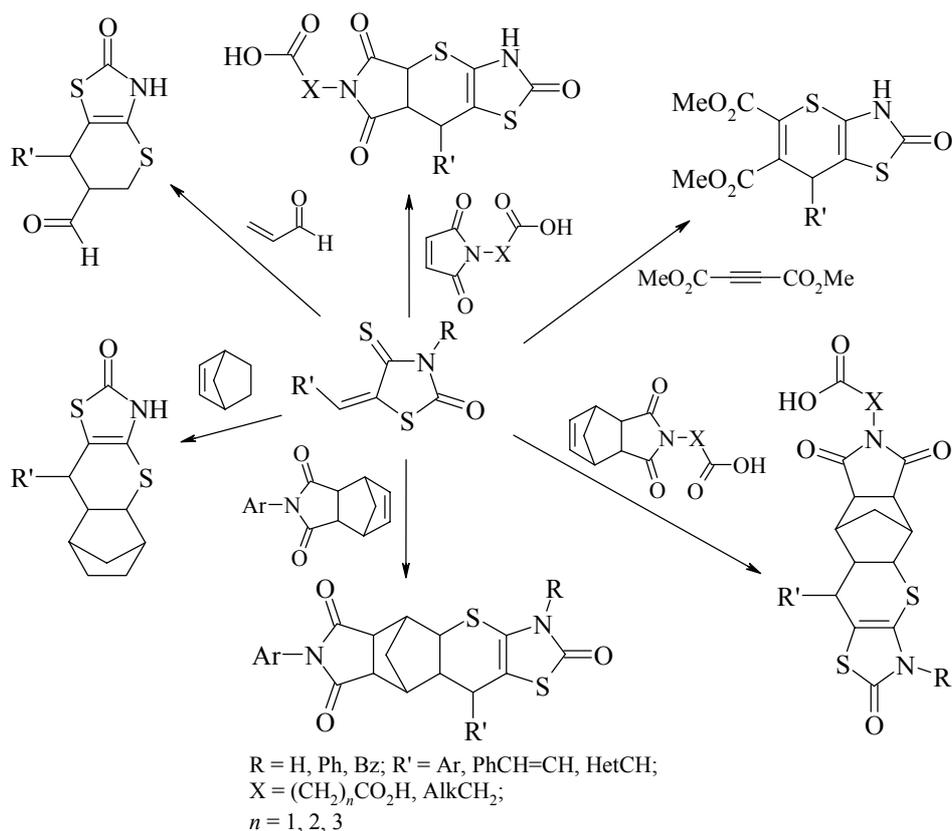
Для фармакологических исследований получены натриевые соли указанных выше гетероциклических карбоновых кислот, а также структурно родственных 5-арилиденроданин-3-алканкарбоновых кислот, которые синтезированы по методу, описанному в литературе [15] (схема 9).

Для расширения базы потенциальных биологически активных соединений как "building blocks" в синтезе библиотеки имидов использованы дикарбоновые кислоты роданинового ряда.

Синтезированные имиды существуют в виде смеси энантиомеров, что подтверждено ПМР спектрами и объясняется использованием D,L-аспарагиновой кислоты для синтеза исходных веществ.

Эффективным подходом к моделированию конденсированных гетероциклических систем является использование изороданинов, которые получают тионированием 2,4-тиазолидиндионов в среде безводного диоксана действием  $P_2S_5$ . Производные изороданина легко образуют 5-арилидензамещенные соединения в условиях реакции Кневенагеля [16–18], которые являются высокоактивными гетеродиенами. В гетеродиеновой конденсации нами изучены акролеин, диметилый эфир ацетилендикарбоновой кислоты, норборнен, маленимиды на основе аминокислот, имиды 5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты (схема 10).

Схема 10



Изучены УФ, ИК,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР, масс-спектры новых гетероциклических производных с тиазолидиновым каркасом.

Проведен фармакологический скрининг синтезированных соединений; изучалась противоопухолевая (Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute of National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA), антиоксидантная, противоишемическая, антигипоксическая (профессор Лукьянчук В.Д., Луганский государственный медицинский институт), противосудорожная (доцент Беленичев И.Ф., Запорожский государственный медицинский университет), противовоспалительная (научный сотрудник Нектегаев И.А., Львовский государственный медицинский университет) и антимикробная (доцент Куцык Р.В., Ивано-Франковская государственная медицинская академия) активности. Определены перспективные направления исследований в пределах отдельной комбинаторной библиотеки. По каждому виду фармакологического эффекта выявлен ряд "соединений-лидеров" для оптимизации структуры биологически активных производных тиазолидина и целенаправленного синтеза потенциальных лекарственных средств.

## Литература

1. Shiva P.S., Surendra S.P., Krishna R., Virgil I.S., *Chem. Rev.* **1981** 81 175.
2. Negwer M., *Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms*, <http://organic.chemweb.com/negwer>.
3. Лесик Р.Б., Владзімірська О.В., Пачовський В.Ю., Грем О.Ю., *Клінічна фармація* **2001** 5 (3) 8.
4. Липсон В.В., Полторац В.В., Горбенко Н.И., *Хим.-фарм. журн.* **1997** (11) 5.
5. Липсон В.В., *Хим.-фарм. журн.* **1999** (7) 13.
6. Lohray V.B., Bhushan V., *Drugs of the Future* **1999** 24 (7) 751.
7. Yong S.L., Zhou Chen, Peter F.K., *Bioorg. Med. Chem.* **1998** (6) 1811.
8. Kaoru Seno, Takayuki Okuno, Koichi Nishi, *et al.*, *J. Med. Chem.* **2000** 43 (6) 1040.
9. Ebisawa M., Inoue N., Fukasawa H., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1999** 47 (9) 1348.
10. Bruno G., Costantino L., Curinga C., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2002** 10 (4) 1077.
11. Nektegayev I., Lesyk R., *Sci. Pharm.* **1999** 67 227.
12. Holmberg B., *J. Prakt. Chem.* **1910** 81 451.
13. Lesyk R., Vladzimirska O., Zimenkovsky B., *et al.*, *Boll. Chim. Farm.* **1998** 137 (6) 210.
14. Deghengni R., Daneault G., *Can. J. Chem.* **1960** 38 1255.
15. Якубич В.И., Федірко Я.М., *Фармацевтичний журнал* **1982** (5) 58.
16. Гришук А.П., Баранов С.Н., Гориздра Т.Е., Комарица И.Д., *Журн. прикл. хим.* **1967** 40 (6) 1389.
17. Комарица И.Д., Баранов С.Н., Гришук А.П., *ХГС* **1967** (4) 664.
18. Комарица И.Д., *Автореф. дисс. д-ра фарм. наук*, Москва: 1 Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова, 1965.

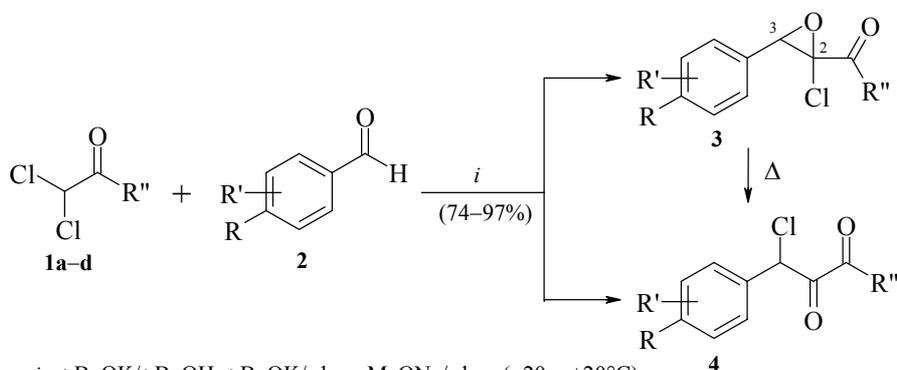
## Взаимодействие замещенных бензальдегидов с дихлорацетатами в условиях реакции Дарзана, как эффективный метод в синтезе кислородсодержащих гетероциклов

Мамедов В.А.<sup>1</sup>, Хамамато Х.<sup>2</sup>, Губайдуллин А.Т.<sup>1</sup>, Комяяма Т.<sup>2</sup>, Литвинов И.А.<sup>1</sup>, Цубой С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН  
420088, Казань, ул. Арбузова, 8

<sup>2</sup>Department of Environmental Chemistry and Materials  
Faculty of Environmental Science and Technology  
Okayama University, Okayama 700-8530, Japan

Реакция эфиров дихлоруксусной кислоты **1a–d** с ароматическими альдегидами **2** в присутствии *t*-BuOK при  $-20^{\circ}\text{C}$  в зависимости от природы заместителя в ароматическом кольце и условий ее проведения протекает с образованием эфиров 3-арил-2-хлорглицидной кислоты **3** (в случае использования *n*- и *m*-нитробензальдегидов и 2,4-дихлорбензальдегида) и изомерных им эфиров арилхлорпировиноградных кислот **4** (в случае использования бензальдегида, *n*-хлор-, *n*-бромбензальдегидов) или при более высоких температурах с образованием смесей эфиров глицидной **3** и пировиноградной **4** кислот в различных соотношениях в зависимости от условий проведения реакции [1–3].



*i* - *t*-BuOK/*t*-BuOH, *t*-BuOK/эфир, MeONa/эфир ( $-20 - +20^{\circ}\text{C}$ );

R = H, Cl, Br, NO<sub>2</sub>; R' = H, *o*-Cl, *m*-NO<sub>2</sub>;

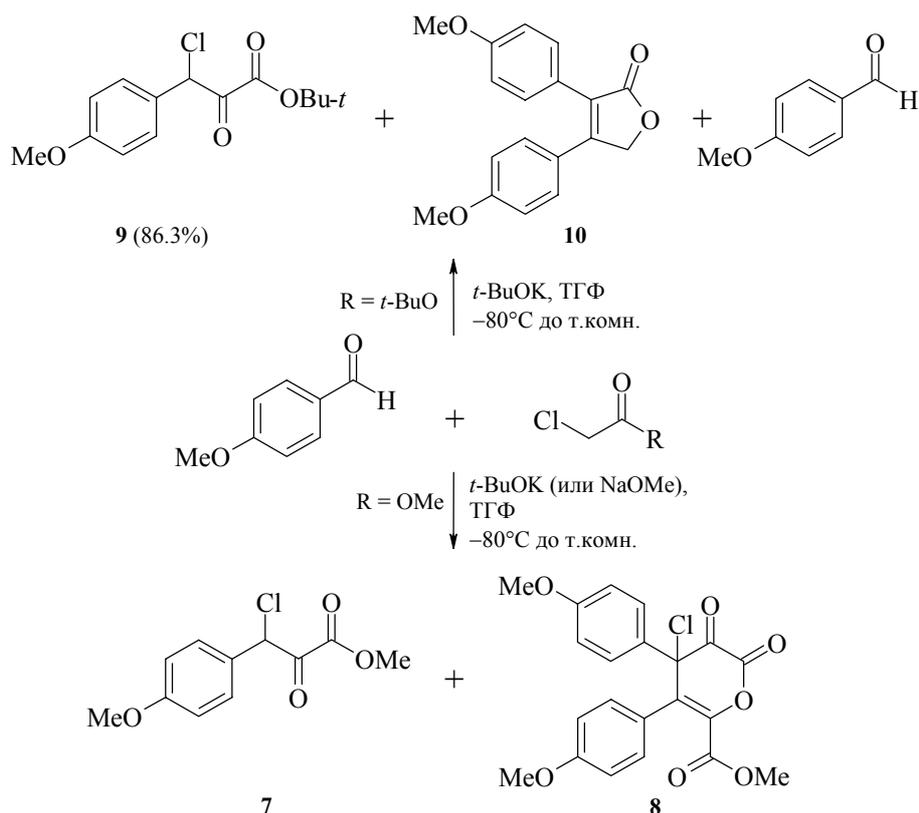
R'' = OMe (**1a**), OEt (**1b**), *i*-PrO (**1c**), *i*-BuO (**1d**)

Легкость изомеризации хлороксиранов **3** в производные хлорпировиноградной кислоты **4**, по-видимому, объясняется нарушением симметрии эпоксидного кольца, вызванным наличием в нем различных по своей природе заместителей, и присутствием в реакционной смеси хлор-ионов. Экспериментально установленные нами методом РСА удлинение одной связи (C(3)–O) и укорочение другой (C(2)–O)

благоприятствуют нуклеофильной атаке хлор-аниона по третьему атому углерода эпоксидного кольца. С другой стороны, представляется очевидным, что электроноакцепторные заместители в арильном фрагменте, препятствующие делокализации положительного заряда на атоме С(3), замедляют изомеризацию.

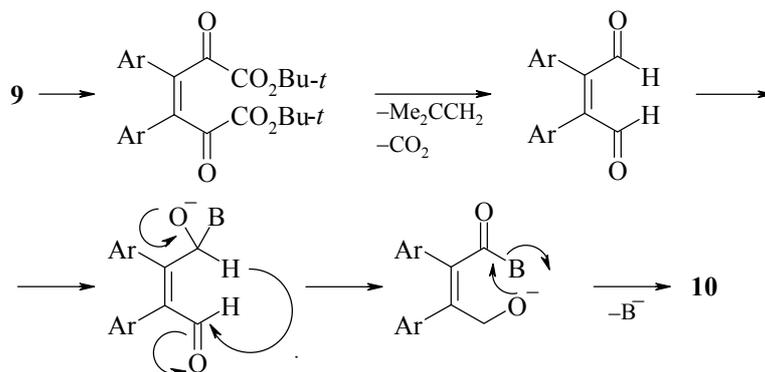
Сравнение времени термической (в отсутствие Cl<sup>-</sup>) изомеризации (в кипящем бензольном растворе) хлороксиранов **3** с одинаковыми заместителями у углеродного атома С(2) позволяет расположить их в ряд по стабильности в зависимости от заместителей в ароматическом кольце *p*-NO<sub>2</sub> > *m*-NO<sub>2</sub> > 2,4-дихлор >> Cl, Br, H.

Во всех рассмотренных выше реакциях образование производных глицидной и пировиноградной кислот определялось природой заместителей в бензальдегидах, которые всегда носили в различной степени электроноакцепторный характер. Возникли вопросы: как будут влиять на направление исследуемых реакций электронодонорные заместители в ароматических альдегидах? Зависит ли направление этих реакций только от природы заместителей в бензальдегидах или имеет место влияние других факторов? Чтобы прояснить эти вопросы мы исследовали реакцию анисового альдегида с метиловым и *трет*-бутиловым эфирами дихлоруксусной кислоты и поведение *о*-монохлор- **5** и дихлорацетоксибензальдегидов **6** в присутствии различных оснований.

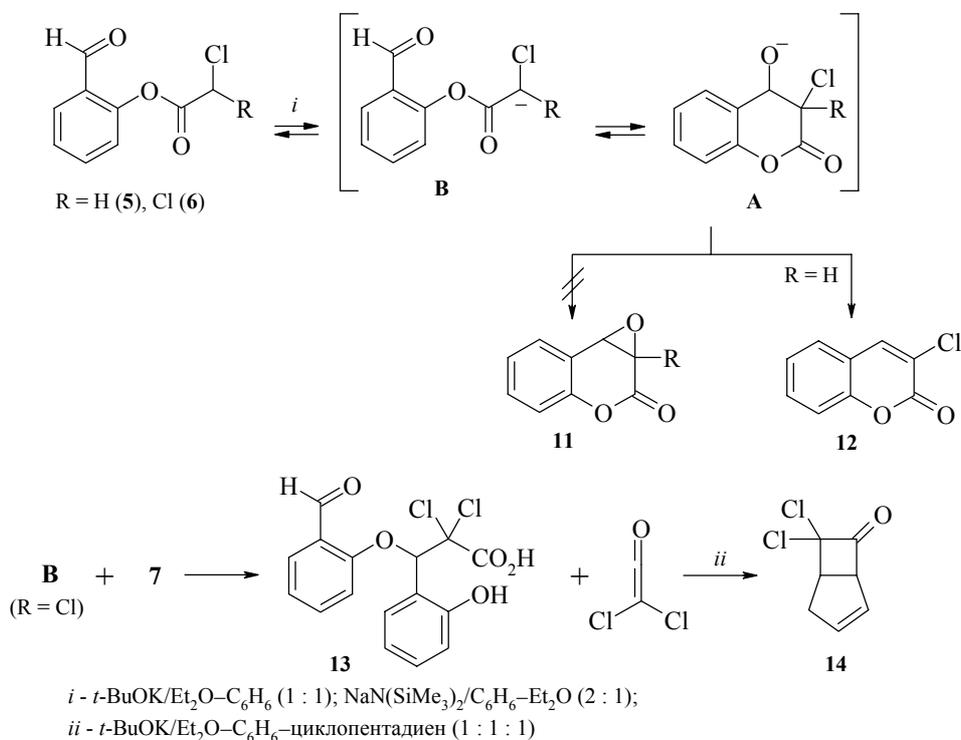


По результатам тонкослойной хроматографии и спектров реакционной смеси и/или сырых продуктов, полученных из реакции анисового альдегида и метилдихлорацетата, видно полное расходование исходных веществ, образование нормального "дарзановского" продукта **7** (неустойчивого к примесям, образующимся в результате реакции), который в течение ночи почти количественно превращается в пирандион **8**.

Основной продукт, образующийся в тех же условиях в результате реакции *трет*-бутилового эфира дихлоруксусной кислоты с анисовым альдегидом, в отличие от  $\alpha$ -хлоркетона **9**, получаемого из реакции метилдихлорацетата и анисового альдегида, является более устойчивым после очистки колоночной хроматографией. Стоит отметить, что при попытке перегнать сырой продукт с целью его очистки соединение **9**, разлагаясь, практически количественно превращается в ненасыщенный лактон **10**. Образование этого соединения наряду с анисовой кислотой, как минорного продукта реакции, показано также в результате более тщательно проведенной хроматографической очистки (разделения) реакционной смеси. Мы предлагаем следующую схему протекания лактонизации: на первой стадии, по-видимому, протекает димеризационное дидегалогенирование с образованием соединения **A**, которое, подвергаясь характерному для *трет*-бутиловых эфиров карбоновых кислот декарбоксилированию с элиминированием *изо*-бутилена, превращается в *бис*-альдегид **B** на второй стадии и в результате диспропорционирования альдегида по схеме реакции Канницарро превращается в лактон **10** на последней стадии.



*o*-Монохлор- и дихлорацетоксибензальдегиды (соответственно, **5** и **6**) под действием оснований (*t*-BuOK,  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ ) не дают характерные для реакции Дарзана продукты (соединения типа **11** или продукты их изомеризации). Монохлорацетат **5** в этих условиях образует продукт реакции Перкина – 3-хлоркумарин **12**, а дихлорацетат **7** в результате последовательных меж- и внутримолекулярных реакций приводит к 2,2-дихлор-3-(*o*-гидроксифенил)-3-(*o*-формилфенокси)пропионовой кислоте **13** и дихлоркетену [4]. Скорее всего, структурные особенности интермедиата **A** являются причиной неосуществления ожидаемого направления реакции дарзановского типа. В оксианионе **A**, по-видимому, не реализуется линейное расположение атакующего отрицательно заряженного атома кислорода, атакующего атома C(3) и уходящего атома C(1), необходимое для осуществления внутримолекулярной реакции  $\text{S}_{\text{N}}2$ -типа.



Образование дихлоркетена подтверждено получением 7,7-дихлорбицикло-[3,2,0]гепт-2-ен-6-она **14** при использовании циклопентадиена в качестве ловушки [4].

Таким образом, показано, что реакции дихлорацетатов с замещенными бензальдегидами, проведенные в условиях конденсации Дарзана, могут быть применены в синтезе различных типов трех-, пяти- и шестичленных кислородсодержащих гетероциклических систем.

Структура синтезированных соединений подтверждена методами ИК (UR-20), ЯМР <sup>1</sup>H, (Bruker MW-250, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 250.132 МГц) и <sup>13</sup>C (MSL-400, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100.6 МГц) спектроскопии, масс-спектрами, элементарным анализом и в некоторых случаях рентгеноструктурными исследованиями (CAD4 Enraf-Nonius).

*Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 03-03-32865) и Фонда содействия отечественной науке.*

## Литература

1. Мамедов В.А., Нуретдинов И.А., *Изв. АН, Сер. хим.* **1992** (9) 2159.
2. Tsuboi S., Furutani H., Takeda A., *Synthesis* **1987** (3) 292.
3. Мамедов В.А., Цубой С., Мустакимова Л.В. и др., *XTC* **2000** (8) 1042.
4. Mamedov V.A., Gazisova L.Kh., Nurkhametova I.Z., *et al.*, *Chem. Lett.* **1998** 243.

## Синтез и химическое поведение 4,5-дизамещенных 2,3-дигидро-2,3-фурандионов

Масливец А.Н., Лисовенко Н.Ю., Востров Е.С.,  
Андраковский М.В., Новиков А.А.

*Пермский государственный университет  
614600, Пермь, ул. Букирева, 15*

Разработка методов синтеза замещенных 2,3-дигидро-2,3-фурандионов (ФД) и исследование их химических превращений начались в 1967 г. после публикации работы Циглера Э. [1], в которой описывался синтез 4-бензоил-5-фенил-ФД взаимодействием дибензоилметана с оксалилхлоридом. С этого момента началось интенсивное развитие химии замещенных ФД [2], продолжающееся и по настоящее время. Как показали исследования, химические превращения фурандионов существенным образом зависят от наличия и структуры заместителей в фурандионовом цикле. В докладе рассматриваются методы синтеза и химические превращения ФД, содержащих как в положении 4, так и в положении 5 цикла два отличных от атома водорода заместителя.

Существующие методы синтеза этих замещенных ФД неравноценны. Некоторые методы являются препаративными, а некоторые представляют собой скорее теоретический интерес и на практике не используются.

4,5-Дизамещенные ФД, являясь полифункциональными реагентами, представляют большой интерес для органической химии. Для них характерны реакции дециклизации под действием мононуклеофилов, протекающие в мягких условиях. При температуре выше 80°C 4,5-дизамещенные ФД элиминируют молекулу CO, превращаясь в реакционноспособные ацилкетены. Характер превращения ФД в значительной степени определяется природой реагента. В присутствии сильных нуклеофилов генерирование ацилкетенов становится невозможным, а использование слабых нуклеофилов или реагентов, лишенных нуклеофильных свойств, позволяет вводить их в реакцию с ацилкетенами, генерируемыми при термоллизе 4,5-дизамещенных ФД.

Нуклеофильные реакции ФД начинаются с атаки атомов C(2) или C(5) фурандионного цикла. В первом случае нуклеофилы раскрывают фурандионовый цикл с образованием продуктов, существующих в виде линейных либо кольчатых изомеров. Во втором случае происходит присоединение по еноновой системе ФД. Взаимодействие 4,5-дизамещенных ФД с бинуклеофилами – удобный метод получения разнообразных гетероциклических систем, отличающихся как размером цикла, так и числом и расположением гетероатомов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 01-03-32641, № 02-03-96411).*

Доклад сделан по материалам обзора, полный текст которого опубликован: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 361.

### **Литература**

1. Ziegler E., Eder M., Belegatis C., Prewedourakis E., *Monatsch. Chem.* **1967** 98 2249.
2. Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов, под ред. Андрейчикова Ю.С., Пермь: Изд-во Перм. ун-та, 1994, с. 5.

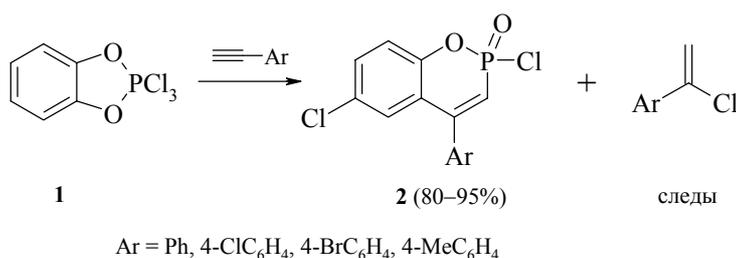
# Реакция P,P,P-тригалогенбензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфолов с монозамещенными ацетиленами как новый метод синтеза бензо[*e*]-1,2-оксафосфоринов – P-аналогов природного гетероцикла кумарина

Миронов В.Ф., Штырлина А.А., Варакина Е.Н.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН  
420088, Казань, ул. Арбузова, 8

Взаимодействие галогенидов P(V) с соединениями, содержащими кратные связи C=C и C≡C, является одним из наиболее используемых синтетических подходов к синтезу производных тетраординированного фосфора со связью P–C [1, 2]. Предполагается, что первоначально возникают комплексы π- или σ-типа, переходящие далее в труднорастворимые фосфониевые соли [2]. Эти соли не выделяют, а подвергают дальнейшим превращениям в зависимости от конкретных целей синтеза (гидролиз, фторирование, обработка SO<sub>2</sub> или фосфином, термолиз и т.п.). Мы изучили реакции фосфоранов, содержащих *орто*-фенилендиоксафосфоловый цикл, – P,P,P-тригалогенбензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфолов (в отличие от PCl<sub>5</sub> они легко растворимы в органических растворителях) с моно- и некоторыми дизамещенными ацетиленами. Оказалось, что при взаимодействии простейшего 2,2,2-трихлорбензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфола **1** с арилацетиленами происходит новая реакция, приводящая в конечном итоге к образованию 4-арил-2,6-дихлорбензо[*e*]-1,2-оксафосфоринов **2** – P-аналогов природного гетероцикла – кумарина или α-хромена [4] (схема 1).

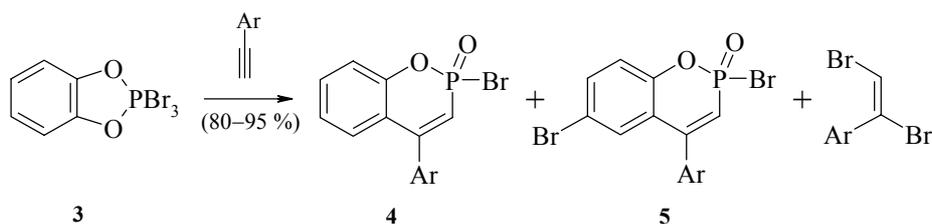
Схема 1



В ходе этой реакции происходит целая последовательность необычных превращений, среди которых наиболее интересным является *inco*-замещение ароматического кислорода на атом углерода, сопровождающееся образованием связей P–C и P=O, формально напоминающее стадию отщепления в реакции Арбузова, однако с тем отличием, что в очень мягких условиях в качестве уходящей группы выступает арил и возникает связь C–C (а не углерод–галоген как в реакции Арбузова). При этом происходит также региоселективное хлорирование бензо-

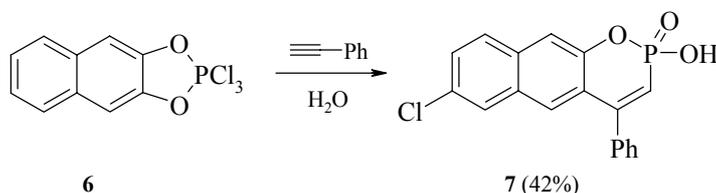
фрагмента в *para*-положение к эндоциклическому атому кислорода фосфоринного гетероцикла. Совокупность этих реакций, реализующихся в рамках одного процесса, не имеет аналогов в химии фосфора. Выделяющийся HCl частично присоединяется к ацетилену, давая хлорстиролы (схема 2). Аналогичные реакции осуществляются в системе арилацетилен-бромбензофосфол **3**. Однако здесь образуются два бензофосфорина **4**, **5**, из которых первый **4** не содержит атома брома в фениленовом фрагменте.

Схема 2



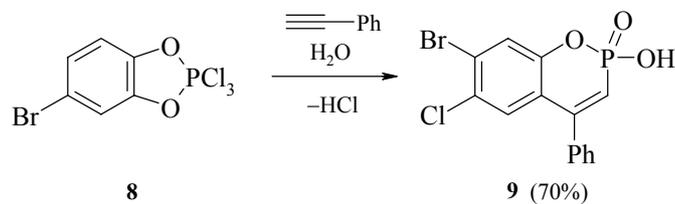
Бензоаналог фосфола **1** – фосфоран **6** реагирует с фенилацетиленом аналогично с образованием нового гетероцикла – 1,2-оксафосфаантрацена **7**, содержащего атом хлора в положении 6 оксафосфаантраценовой системы (схема 3).

Схема 3



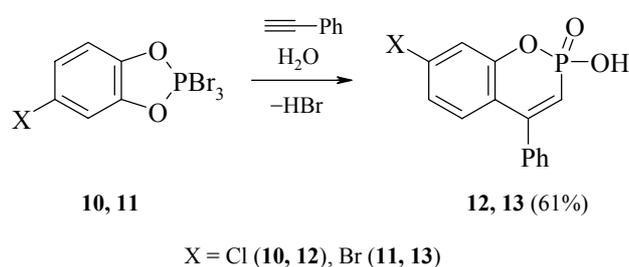
С целью установления региохимии галогенирования фениленового фрагмента была исследована реакция бензофосфола **8** с фенилацетиленом. Методом РСА на примере выделенной после гидролиза кислоты **9** показано, что при этом осуществляется миграция атома хлора в ароматический фрагмент, так что атомы хлора и брома оказываются в *ortho*-положении друг к другу и в *para*-положении к атомам O и C фосфоринного цикла (схема 4).

Схема 4



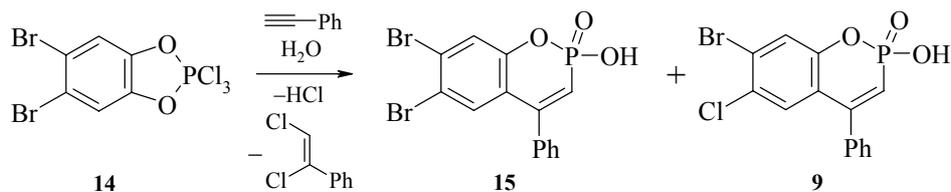
Замещенные трибромбензофосфолы **10**, **11** также легко реагируют с фенилацетиленом, но при этом атом брома имеет существенно меньшую склонность к миграции в фениленовый фрагмент. В результате с высоким выходом после гидролиза были получены моногалогензамещенные гидроксифосфорины **12** и **13** (схема 5). Таким образом, меняя природу галогена у атома фосфора можно управлять региохимией галогенирования и получать различные изомеры (либо 6-, либо 7-галогензамещенные).

Схема 5



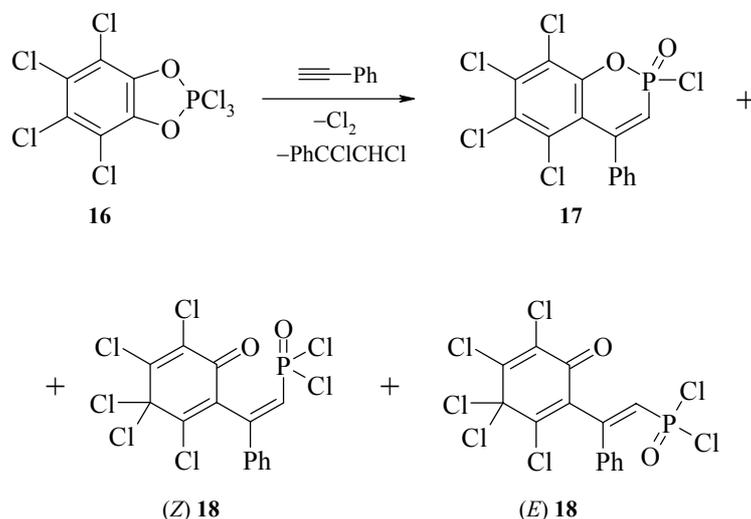
Если оба *para*-положения в исходном фосфоле заняты атомами брома (соединение **14**), то введение третьего атома галогена (хлора) не происходит (схема 6). Выделенным преимущественным продуктом реакции (после гидролиза) является дибромфосфорин **15**. В небольшой степени происходит необычный процесс *ortho*-замещения атома брома на атом хлора в 6 положении бензофосфорина (соединение **9**).

Схема 6



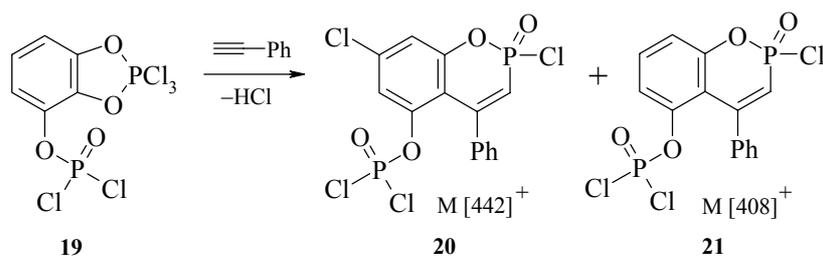
Наличие атомов хлора в *ortho*-положениях фосфола **16** не является препятствием для легкого взаимодействия с фенилацетиленом (схема 7). Однако содержание 2-оксо-4-фенил-2,5,6,7,8-пентахлорбензо[*e*]-1,2-оксафосфорин-3-ена **17** в реакционной смеси достигает только 40–45%, а основными продуктами данной реакции (55–60%) являются ациклические хиноидные винилфосфонаты **18**, образующиеся в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров [5].

Схема 7



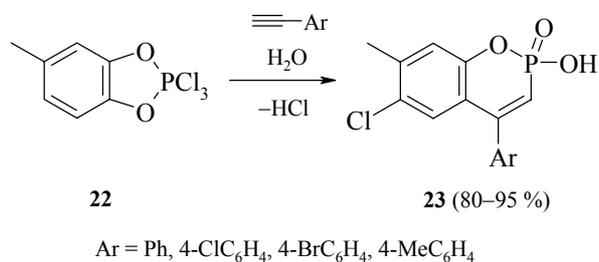
*ortho*-Замещение атома кислорода осуществляется с высокой региоселективностью и при взаимодействии фосфорилированного производного пирогаллола **19** с фенилацетиленом – в фосфорильной группе продуктов реакции **20**, **21** оказывается атом кислорода, находившийся в *ortho*-положении к дихлорфосфорильной группе исходного фосфола **19** (схема 8). Хлорирование в этом случае менее селективно (соединение **21** лишь преимущественное).

Схема 8



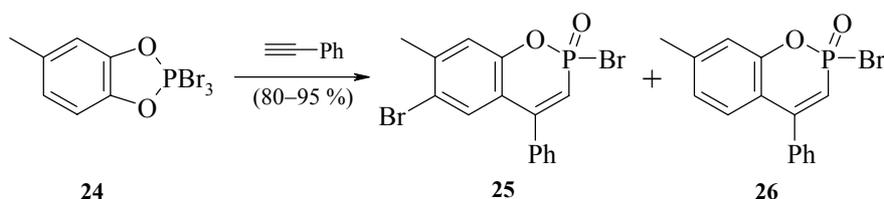
С использованием метода ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  показано, что взаимодействие метилфосфола **22** с арилацетиленами отличается высокой региоселективностью и приводит к образованию (после гидролиза) фосфоринов **23** с высокими выходами (80–90%) (схема 9). В ходе реакции происходит региоселективное хлорирование бензо-фрагмента в *para*-положение к эндоциклическому атому кислорода, причем так, что метильная группа и атом хлора оказываются соседними.

Схема 9



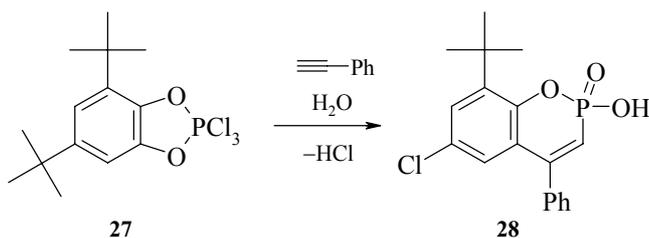
При реакции с арилацетиленами 2,2,2-трибром-5-метилбензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфола **24** также образовались бензофосфоринны **25** и **26** (схема 10), соотношение которых зависило от концентрации исходных веществ.

Схема 10



Реакция пространственно затрудненного диоксафосфола **27** с фенилацетиленом приводит к преимущественному образованию (55–60%) 8-(*tert*-бутил)-2-оксо-4-фенил-2,6-дихлорбензо[*e*]-1,2-оксафосфорин-3-ена **28** – продукта *inco*-замещения *tert*-бутильной группы в *para*-положение к эндоциклическому атому кислорода фосфоринного гетероцикла (схема 11). Такие процессы являются редкими в органической химии, и как правило, – побочными.

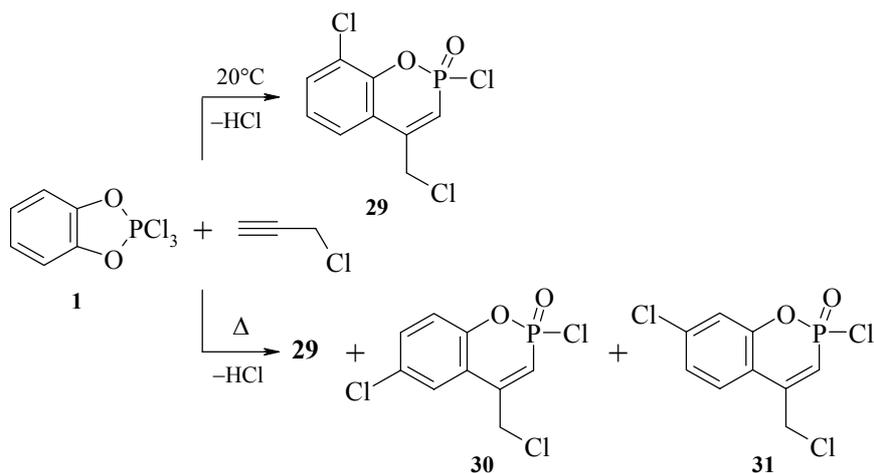
Схема 11



Алкилацетилены, такие как пропаргилхлорид, также оказались способными реагировать с фосфораном **1**. Методами спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P, <sup>13</sup>C, COSY <sup>1</sup>H{<sup>1</sup>H}, а также масс-спектрометрии высокого разрешения показано, что основным продуктом реакции при длительном выдерживании (20°C) является 4-хлор-

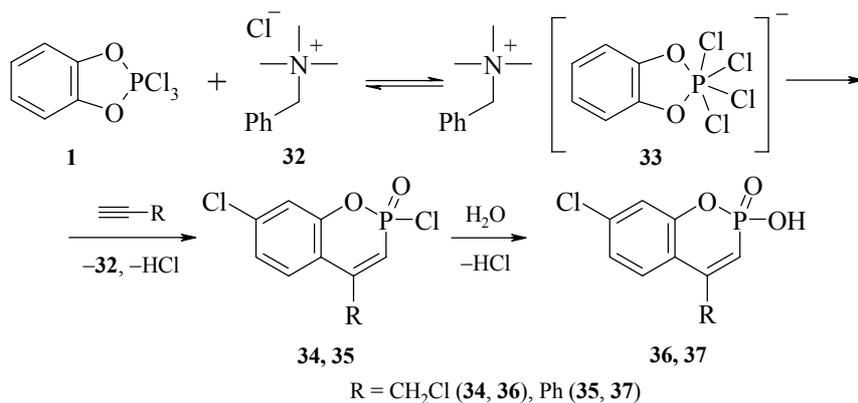
метил-2,8-дихлорбензо[*e*]-1,2-оксафосфорин-3-ен **29**, содержащий хлор в *орто*-положении к атому кислорода (схема 12). При нагревании региоселективность хлорирования падает – образуются бензофосфины **29–31**, содержащие атом хлора в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении к эндоциклическому атому кислорода.

Схема 12



Гетеролитический характер процессов в системе трихлорбензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфол **1** – хлорметил- или фенилацетилен подтверждается влиянием добавок хлорида триметилбензил аммония **32** на региохимию хлорирования бензо-фрагмента. При этом в качестве преимущественных соединений были получены 4-*R*-2,7-дихлорбензо[*e*]-1,2-оксафосфорин-3-ены **34, 35** (схема 13), содержащие хлор в *мета*-положении к эндоциклическому атому кислорода, которые гидролизом были переведены в соответствующие кислоты **36, 37**.

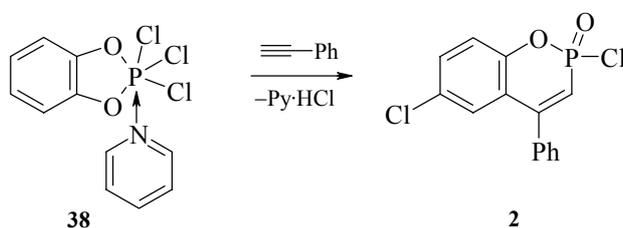
Схема 13



Необходимо также отметить, что эти реакции являются первыми примерами взаимодействия производного P(VI), анионного фосфата **33**, с монозамещенными ацетиленами, которые также приводят к образованию бензофосфоринов. Таким образом, региохимией процесса хлорирования при образовании бензофосфоринов можно управлять путем использования добавок солей аммония, что существенно расширяет синтетические границы метода.

В реакцию с арилацетиленами способны вступать и нейтральные фосфаты. Так, кристаллический комплекс фосфорана **1** с пиридином, который имеет структуру фосфата **38** (схема 14), легко взаимодействует с фенилацетиленом и образует с высоким выходом (~90%) хлорфосфорин **2**.

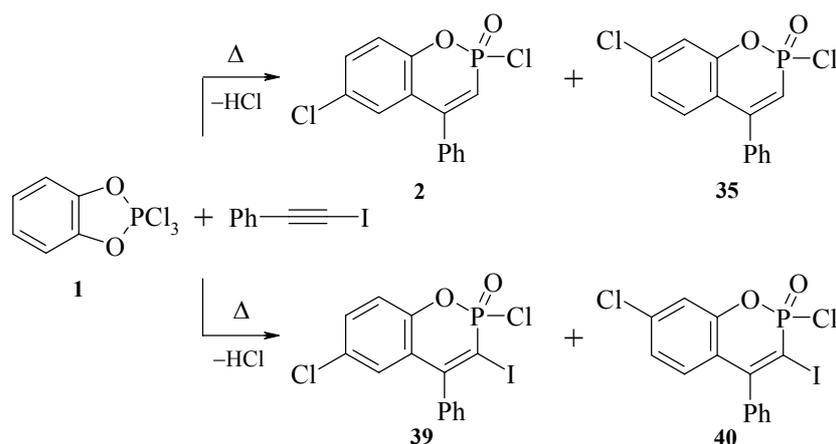
Схема 14



Необходимо отметить, что использование *at*-комплекса **38** в реакции с фенилацетиленом является более предпочтительным, чем применение двойного избытка последнего, поскольку отпадает необходимость очистки реакционной массы от 1-фенил-1-хлорэтилена – продукта взаимодействия ацетилена с HCl.

В реакцию с диоксафосфолом **1** был впервые вовлечен дизамещенный иодфенилацетилен. Взаимодействие носит более сложный характер (схема 15) и приводит к преимущественному образованию двух основных соединений **2** и **39**, содержащих хлор в *para*-положении к эндоциклическому атому кислорода, и небольшого количества *meta*-замещенных производных **35** и **40**.

Схема 15



Проведенный анализ данных по реакциям Р,Р-тригалогенбензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфолов с ацетиленами показывает значительный потенциал предложенного метода, который можно сформулировать как направленную модификацию *орто*-дигидроксиареновых систем в гетероциклы, в которых ареновый фрагмент аннелирован с оксафосфориновым кольцом. В тех случаях, когда по тем или иным причинам образующиеся аренофосфорины гидролитически неустойчивы, найденную реакцию можно рассматривать в качестве метода синтеза функционализированных винилфосфонатов. Перспективно распространение этой реакции и на более сложные полифенольные системы природного происхождения, в том числе на алкалоиды хинолинового, изохинолинового, индольного и морфинанового рядов.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 03-03-96008, № 03-03-06559).*

### Литература

1. Пудовик А.Н., Хайруллин В.К., *Успехи химии* **1968** 37 (5) 745.
2. Фридланд С.В., Малков Ю.К., *Реакции и методы исследования органических соединений*, М.: Химия, 1986, т. 26, с. 106.
3. Gloede J., *Z. Chem.* **1982** 22 (4) 126.
4. Миронов В.Ф., Коновалов А.И., Литвинов И.А. и др., *ЖОХ* **1998** 68 (9) 1482.
5. Миронов В.Ф., Губайдуллин А.Т., Штырлина А.А. и др., *ЖОХ* **2002** 72 (11) 1868.

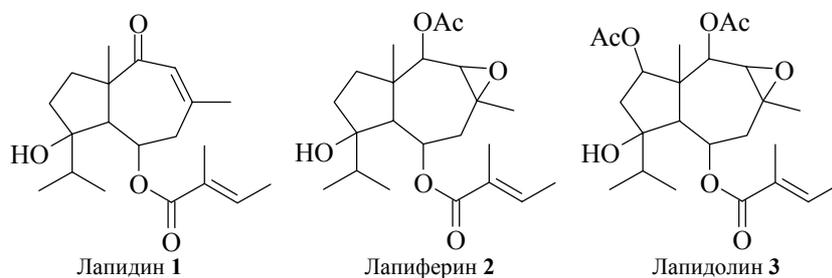
## Эстрогенная активность терпеноидов растений рода *Ferula*

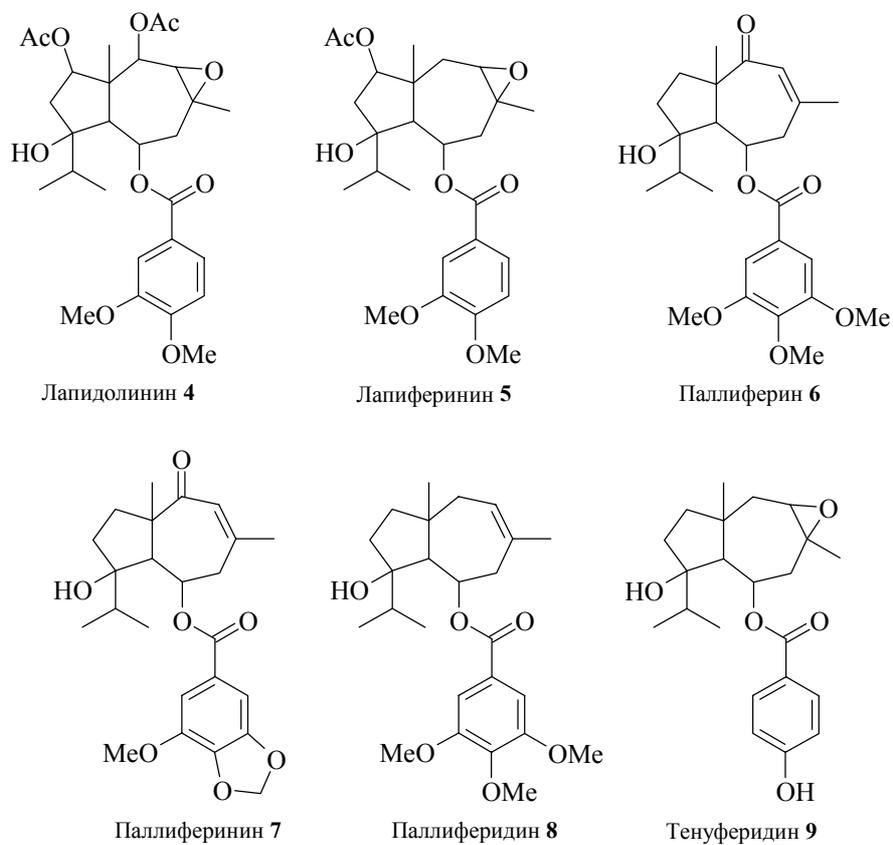
Назруллаев С.С., Хушбактова З.А., Сыров В.Н.,  
Ахмедходжаева Х.С., Саидходжаев А.И.

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз*  
*700170, Ташкент, пр. Х. Абдуллаева, 77*

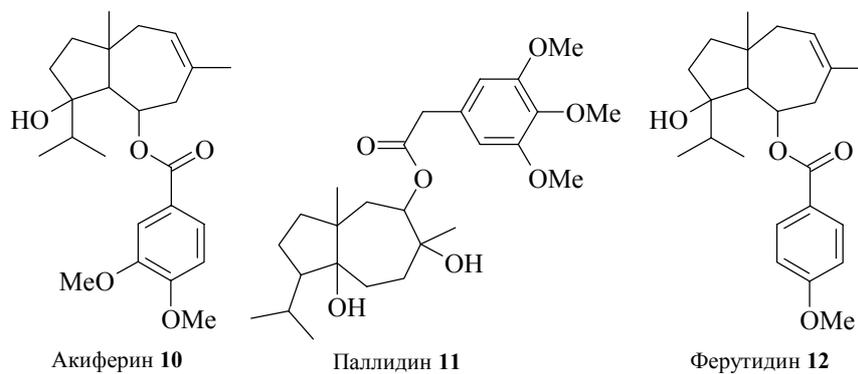
В настоящее время в качестве эстрогенов используется свыше 200 видов растений, которые относятся к более 60 семействам. При исследовании на лабораторных животных оказалось, что из них около 150 видов, в том числе и кормовые растения, оказывают влияние на репродуктивную активность [1–2]. Выраженной эстрогенной активностью обладают также и некоторые виды рода *Ferula* [3]. Систематические исследования компонентов более 50 видов Ферулы показали, что они содержат в основном три группы природных соединений – терпеноидные кумарины, сесквитерпеновые лактоны и сложные эфиры терпеноидов с ароматическими и алифатическими кислотами. Было установлено, что в ряду последней группы веществ, выделенных и изученных нами впервые из этого рода растений, многие проявляют выраженную эстрогенную активность [4].

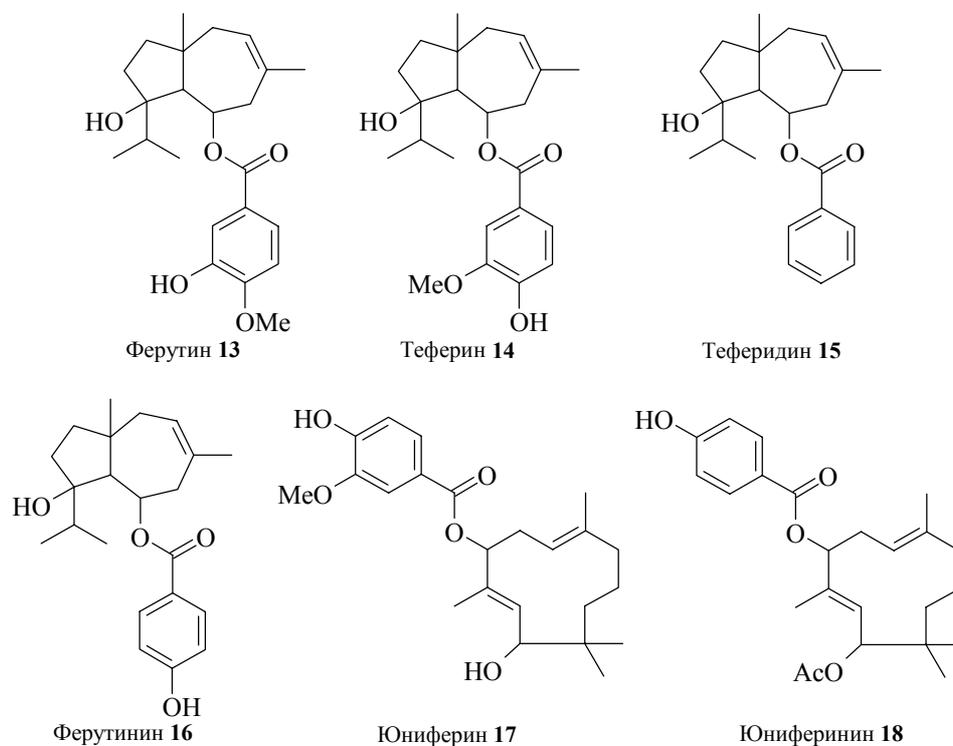
У изученных веществ наиболее разнополярная степень выраженности эстрогенной активности по данным изменения пролиферации матки и ее гидратации наблюдалась у соединений каротанового типа. Сложные эфиры терпеноидов с алифатическими кислотами 1–3 – лапидин 1, лапиферин 2, лапидолин 3 выражено угнетали эстрогенную активность и вызывали уменьшение массы матки на 38.4–41.2%. Прирост яичников под действием этих веществ при этом также уменьшался на 42.5–49.1%. Наличие бензольного кольца в лапидолине 4 и лапиферине 5 с двумя или в паллиферине 6 с тремя метоксильными группами 4–6 способствует уменьшению выраженности угнетения эстрогенной активности. Отсутствие алифатического остатка и наличие гидроксильной группы в *para*-положении ароматического ядра 7, 9 у тенуферидина 9 приводит к появлению выраженной эстрогенной активности (прирост матки без жидкости составляет 141.5%, а с жидкостью – 308.3%) в отличие от лапиферина 5. Замещение двух метоксигрупп паллиферина на метилendioксигруппу в паллиферине 7 незначительно увеличивает таковую активность, что, очевидно, связано с метаболической трансформацией -ОН<sub>2</sub>O-группы паллиферина в гидроксильные.





Зависимость эстрогенной активности от положения гидроксильных групп в ароматическом ядре четко прослеживается на примере сложных эфиров ферутинола **8, 10–16**.

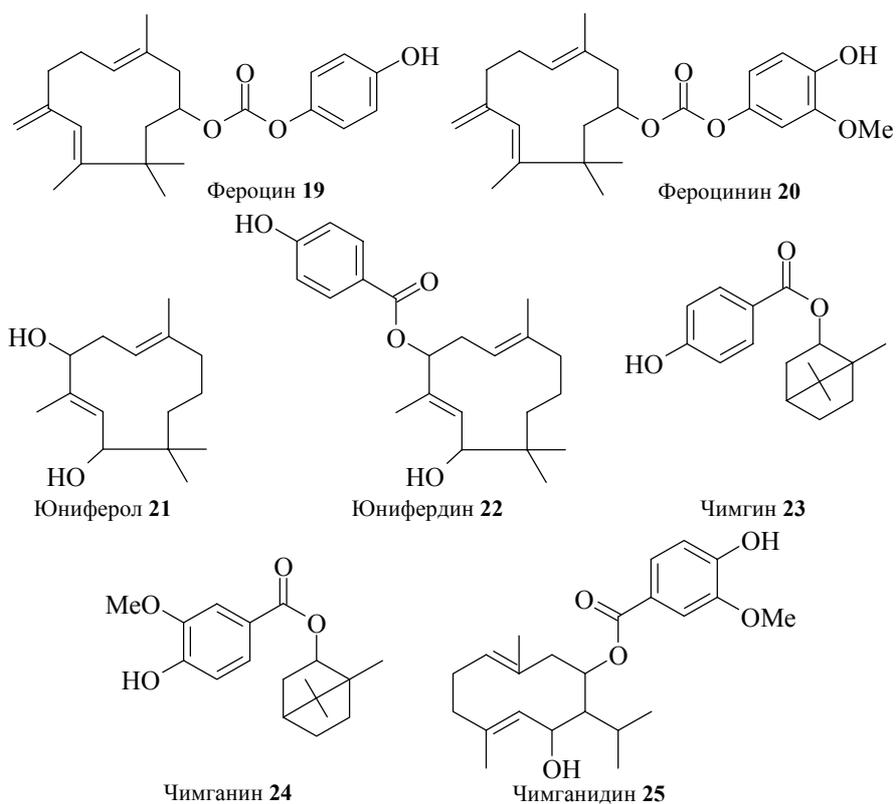




Все соединения ферутинола проявили эстрогенную активность разной степени выраженности. Наибольшей эстрогенной активностью обладал ферутинин **16**, имеющий в *para*-положении ароматического ядра гидроксильную группу. Ее отсутствие в случае теферидина **15** существенно уменьшает прирост массы с жидкостью (на 229.7%), тогда как мышечная масса меньше на 55.9% по сравнению с животными, получавшими ферутинин **16**. Наличие наряду с гидроксильной группой в *para*-положении метоксильной группы в третьем положении у теферина **14**, снижает эстрогенную активность, уменьшая прирост мышечной массы матки на 105.3%, а массу матки с жидкостью лишь на 88.5% по сравнению с ферутинином **16**, что, по-видимому, объясняется меньшим его влиянием на циклический аденозинмонофосфат [5]. Однако наличие в *para*- и *meta*-положении метоксильных групп акиферина **10** еще более угнетает активность (больше чем в два раза). Активность также уменьшается на 105.9–258.7% при замене *p*-гидроксильной группы у ферутинина **16** на метоксильную у ферутидина **12** и наличии в *meta*-положении гидроксильной группы у ферутина **13**. Наличие одной метоксильной группы в *para*-положении вместо гидроксильной (ферутидин) **12** обеспечивает проявление активности, промежуточной величины между акиферинном **10** и ферутином **13**. Активность ферутидина **12** на 26–40% более выражена по сравнению с акиферинном **10** и на 25.9–17.2% менее по сравнению с ферутином **13** и почти в два раза ниже, чем у ферутинина **16**. Наличие трех метоксильных групп у паллиферидина **8**, приводит к еще более выраженной потере эстрогенной активности. Более того, полученные данные показывают, что нет четкой взаимосвязи эстрогенной актив-

ности каротанов в зависимости от типа сочленения *цис*- или *транс*- пяти- (А) и семичленного (Б) циклов, но, тем не менее, прослеживается тенденция увеличения эстрогенной активности при *транс*- сочленении. Это наглядно видно при сравнительном рассмотрении данных для паллиферидина **8** и паллидина **11**.

Эстрогенная активность, как показали литературные источники, может также зависеть от расстояния между функциональными группами, связывающего активный водород. Так, в ряду изученных азометиновых соединений выраженной эстрогенной активностью обладали вещества, у которых расстояние между спиртовой и фенольной гидроксильными группами составляло 14.5 Å [6]. В связи с этим у наиболее активной молекулы в ряду каротановых соединений – ферутина **16** было определено расстояние между атомами кислорода двух гидроксильных групп. Геометрический расчет, произведенный методом молекулярной механики, показал, что молекула ферутина **16** в свободном состоянии может иметь два конформера, в которых расстояние между указанными гидроксильными группами составляет 7.04 и 8.1 Å [7]. Это расстояние почти в два раза меньше, чем для эстрогенов азометинового ряда. Надо отметить, что равный эстрогенный эффект ферутинин **16** оказывает в дозе почти в два раза большей, чем у диэтилстильбэстрола. Это показало сопоставление их ED<sub>50</sub> (доза, вызывающая эструс у 50% овариэктомированных крыс). ED<sub>50</sub> ферутина равно 0.0075 мг/кг, тогда как у диэтилстильбэстрола – 0.0042 мг/кг.



Сложные эфиры монотерпенового спирта борнеола **23–24** – чимгин **23** и чимганин **24** оказывают двоякую эстрогенную активность: увеличивают массу матки и практически не влияют или уменьшают массу яичников крыс. Предшественники бициклических сесквитерпенов – моноциклические сесквитерпены гумуланового ряда **17–22** проявляли менее выраженную эстрогенную активность. В их ряду соединение юниферол **21**, не имеющее ароматического ядра проявляло угнетающее действие; соединения с ароматическим ядром при C(10) фероцин **19**, фероцинин **20** и при C(5) юниферин **17**, юниферинин **18**, юнифердин **22** оказывали слабовыраженную эстрогенную активность, несмотря на наличие гидроксильной группы в ароматическом ядре.

Представитель гермакрановых соединений – чимганидин **25** проявляет довольно выраженную эстрогенную активность, сопоставимую с теферидином **15**, хотя имеет в молекуле макроцикл гермакрана. Не исключено, что эстрогенное действие оказывает не сам чимганидин **25**, а продукт его циклизации в организме – гваяновое производное микроферинин, также полученный химическим путем на основе чимганидина [8].

Анализ полученных результатов подтверждает литературные данные о том, что наличие бензольного кольца в составе молекулы эстрогена является одним из факторов, необходимых для формирования эстрогенного действия [9–10]. Однако, эстрогенную активность не проявляют терпеноиды, содержащие наряду с бензольным кольцом алифатический остаток или карбонильную группу в терпеноидной части молекулы; слабо выраженную эстрогенную активность проявляют гермакрановые и гумулановые соединения с десяти- или одиннадцатичленными макроциклами. Наибольшую активность в ряду изученных терпеноидов проявляют соединения, содержащие наряду с ароматическим ядром свободную фенольную и спиртовую гидроксильные группы с относительно жесткой закрепленной конформацией терпеноидного остатка.

### Биологические испытания

Исследовано 25 индивидуальных соединений – сложные эфиры сесквитерпеновых спиртов с ароматическими и алифатическими кислотами, относящиеся к каротановым, гумулановым, гермакрановым и камфановым типам соединений. Изученные соединения выделены из подземных и надземных органов *Ferula tenuisecta*, *F. akitschkensis*, *F. lapidosa*, *F. juniperina*, *F. ceratophylla*, *F. pallida*, *F. tschimganica*, *F. prangifolia*. Описание способов выделения и доказательства их химического строения приведены в работах [11–28].

Определение эстрогенного действия проводили на неполовозрелых крысах-самках массой 30–40 г по методу Эванса, при котором показателем эффекта вещества является увеличение массы матки и яичников животных. Исследуемые вещества вводили *per os* один раз в сутки в дозе 1 мг/кг в течение трех дней. Достоверность различий между опытными и контрольными группами определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента.

## Литература

1. Головин Б.В., *Сельское хозяйство за рубежом. Животноводство* **1970** (8) 78.
2. Farnsworth N.R., Binzel A.C., Cordell S.A., Grawe F.A., *J. Pharm. Sci.* **1975** 64 535.
3. Курмуков А.Г., Ахмедходжаева Х.С., Сидякин В.Г., Сыров В.Н., *Растительные ресурсы* **1976** (4) 515.
4. Курмуков А.Г., Ахмедходжаева Х.С., *Эстрогенные лекарственные препараты из растений рода ферул*, Ташкент: Изд-во Ибн-Сино, 1994, с. 72.
5. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И., *Рецепторы*, М.: Изд-во Медицина, 1999, с. 614.
6. Шиманов В.Г., *Гормональная активность пастбищных растений и влияние их на плодовитость каракульских овец*, Ташкент: Изд-во Фан, 1972, с. 53.
7. Ташходжаев Б., *Автореф. дисс. д-ра хим. наук*, Ташкент, 1998, с. 44.
8. Головина Л.А., Хасанов Т.Х., Саидходжаев А.И. и др., *Хим. прир. соед.* **1978** (5) 566.
9. Chernaev G., Barkova T., Egorova V.J., *Steroid. Biochem.* **1978** (6) 1483.
10. Fanchenco N.D., Sturchak S.V., Shchedrina R.N., *Acta Endocrinol.* **1979** 90 167.
11. Головина Л.А., Саидходжаев А.И., *Хим. прир. соед.* **1981** (3) 318.
12. Головина Л.А., Саидходжаев А.И., Абдуллаев Н.Д. и др., *Хим. прир. соед.* **1983** (3) 296.
13. Головина Л.А., Саидходжаев А.И., Маликов В.М., Мелибаев С., *Хим. прир. соед.* **1982** (6) 787.
14. Головина Л.А., Саидходжаев А.И., Маликов В.М., *Хим. прир. соед.* **1983** (3) 301.
15. Кушмурадов А.Ю., Саидходжаев А.И., Кадыров А.Ш., *Хим. прир. соед.* **1981** (3) 400 и 523.
16. Кушмурадов А.Ю., Махмудов М.К., Саидходжаев А.И. и др., *Хим. прир. соед.* **1990** (1) 42.
17. Саидходжаев А.И., *Хим. прир. соед.* **1978** (1) 70.
18. Кадыров А.Ш., Саидходжаев А.И., Никонов Г.К., Рахманкулов У., *Хим. прир. соед.* **1977** (2) 284.
19. Саидходжаев А.И., Никонов Г.К., *Хим. прир. соед.* **1972** (4) 559.
20. Хасанов Т.Х., Саидходжаев А.И., Никонов Г.К., *Хим. прир. соед.* **1974** (4) 528.
21. Саидходжаев А.И., Никонов Г.К., *Хим. прир. соед.* **1976** (1) 105.
22. Саидходжаев А.И., Никонов Г.К., *Хим. прир. соед.* **1973** (1) 28.
23. Сагитдинова Г.В., Саидходжаев А.И., *Хим. прир. соед.* **1977** (6) 790.
24. Головина Л.А., Саидходжаев А.И., *Хим. прир. соед.* **1977** (6) 796.
25. Сагитдинова Г.В., Саидходжаев А.И., Маликов В.М., *Хим. прир. соед.* **1979** (6) 864.
26. Кадыров А.Ш., Никонов Г.К., *Хим. прир. соед.* **1972** (1) 59.
27. Саидходжаев А.И., Абдуллаев Н.Д., Хасанов Т.Х. и др., *Хим. прир. соед.* **1977** (4) 519.
28. Юдаев Н.А., *Биохимия гормонов и гормональной регуляции*, М.: Мир, 1976, с. 145.

# 1,3-Dithiolo[4,5-*d*]pyrimidines: Synthesis and properties

Neilands O.

Riga Technical University, Department of Chemistry  
14/24 Azenes str., Riga, LV-1048 Latvia  
e-mail: neilands@ktf.rtu.lv

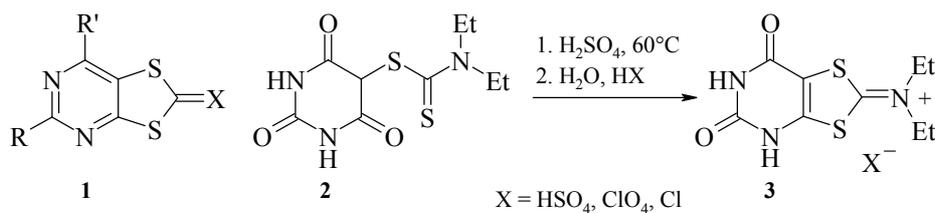
## Introduction

A novel heterocyclic system, 1,3-dithiolo[4,5-*d*]pyrimidine **1**, has been prepared and characterized. We aimed at synthesizing the derivatives of uracil-fused 1,3-dithiol-2-selones and their use in preparation of strongly electron-donating tetrathiafulvalenes bearing an uracil function. We proposed that uracil-fused tetrathiafulvalenes will be capable of forming strong intermolecular complementary hydrogen bonds like nucleic acid. In this paper, we will overview the synthesis and properties of dioxo- and amino-oxo-1,3-dithiolo[3,4-*d*]pyrimidines as well as of dioxo- and aminooxopyrimido-fused tetrathiafulvalenes.

## Synthesis of 5,7-dioxo(4*H*,6*H*)-1,3-dithiolo[4,5-*d*]pyrimidine-2-diethylimmonium salts **3**

We synthesized uracil-fused 1,3-dithioles [1–3] from the derivatives of barbituric acid. Reaction of 2-diethylaminothiocarbonylthiobarbituric acid **2** with conc. sulfuric acid (at 60°C) was found to yield target heterocyclic system **3**. Upon dilution with conc. HCl and acetone, chloride **3** precipitated as colorless crystals (Scheme 1).

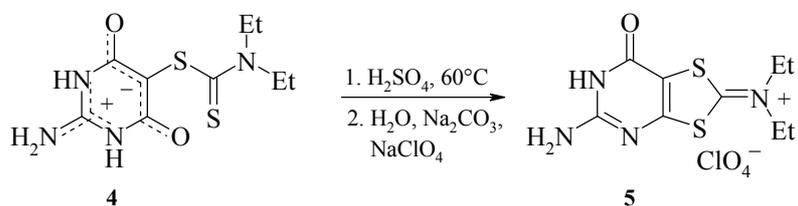
Scheme 1



## 5-Amino-7-oxo(6*H*)-1,3-dithiolo[4,5-*d*]pyrimidine-2-diethylimmonium salts

Isocytosine-fused 1,3-dithiole system [4] was synthesized from 5-diethylaminothiocarbonylthio-2-amino(1*H*,5*H*)pyrimidine-3,6-dione **4**. Cyclisation was performed in conc. sulfuric acid. Upon dilution with aqueous perchlorate, compound **5** was precipitated (in neutral solution) with sodium perchlorate. Solubility of this colorless salt in water is lower than that of salts **3**. Salt **5** is well soluble (as a weak base) in dilute acids (Scheme 2).

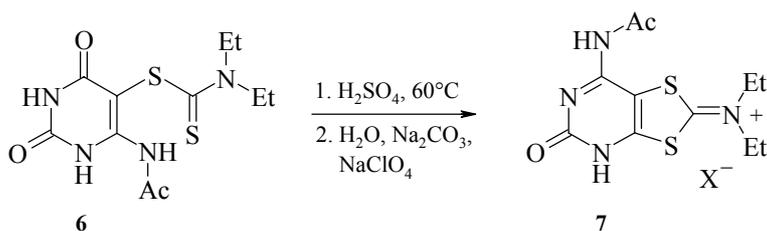
Scheme 2



### 7-Amino-5-oxo(4*H*)-1,3-dithiolo[4,5-*d*]pyrimidine-2-diethylimmonium salts

Cytosine-fused 1,3-dithiole system [5] was synthesized from derivatives of 6-aminouracil, viz. from 5-diethylaminothiocarbonylthio-6-acetylaminouracil **6**. Cyclization was performed in conc. sulfuric acid. Upon dilution and neutralization, we precipitated perchlorate **7** with sodium perchlorate. But cyclization of non-acetylated 6-aminouracil derivative gave salts **3** rather than the desired salt (Scheme 3).

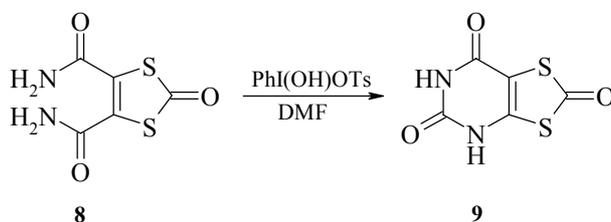
Scheme 3



### 1,3-Dithiolo[4,5-*d*]pyrimidine system from 1,3-dithiol derivatives

Reaction of 1,3-dithiol-2-one-4,5-dicarboxamide **8** with strong oxidant, [hydroxyl(tosyl-oxy)iodo]benzene, followed by the Hoffmann rearrangement yielded colorless 5,7-dioxo-(4*H*,6*H*)-1,3-dithiolo[4,5-*d*]pyrimidin-2-one **9** [6] (Scheme 4).

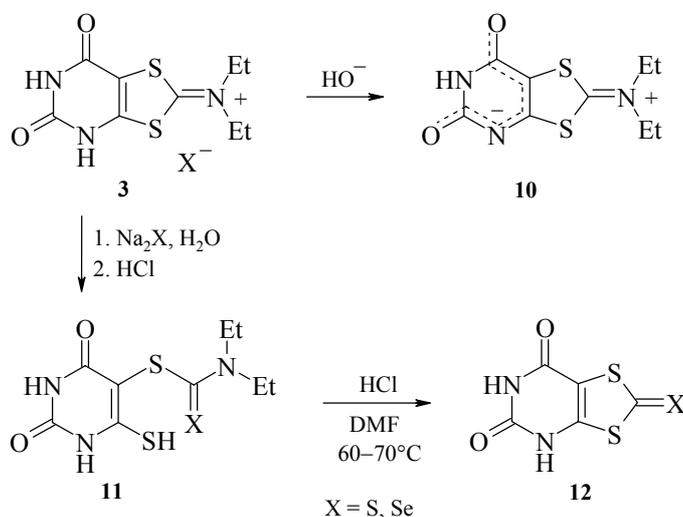
Scheme 4



### Reaction of the salts of compound **3** with nucleophiles

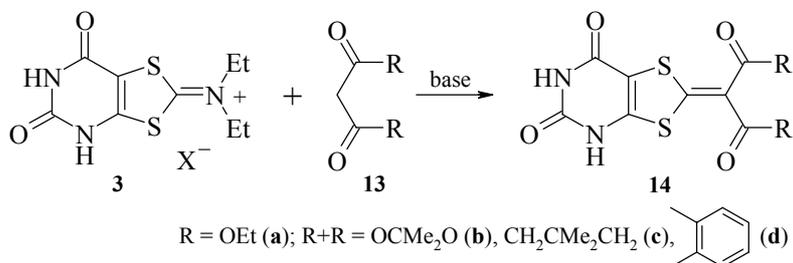
Just as NH acids ( $pK_a$  3.3, in water) [2], compounds **3** are capable (in the presence of base) of intramolecular salt formation giving betaine **10**. Colorless betaine is water-soluble. Salts of **3** react with strong nucleophiles (sulfides and selenides) in aqueous solutions to yield (via disclosure of the dithiol ring) unusual derivatives of 4-thiobarbituric acid **11**. These compounds are unstable, and undergo cyclization under the action of strong acids yielding yellow 5,7-dioxo(4*H*,6*H*)-1,3-dithiolo[4,5-*d*]pyrimidine-2-thione (**12**, X = S) and red selone **12** (X = Se) [1, 3] (Scheme 5). This selone is an important starting material for further syntheses.

Scheme 5



We observed an unusual condensation of salts of **3** (or betaine **10**) with  $\beta$ -dicarbonyls **13** (in the presence of base in DMF at 90°C) yielding yellow 5,7-dioxo(4*H*,6*H*)-1,3-dithiolo[4,5-*d*]pyrimidine-2-ylidene diethylmalonate **14a**, isopropylidene malonate **14b**, dimedone **14c**, and indan-1,3-dione **14d** (Scheme 6). These compounds are NH acids and are capable of salt formation [7].

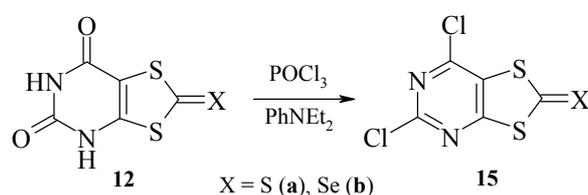
Scheme 6



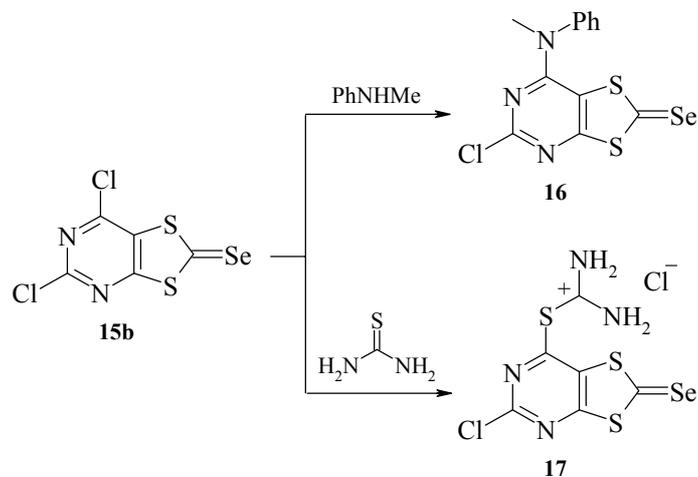
### Synthesis and properties of 5,7-dihloro-1,3-dithiolo[4,5-*d*]pyrimidine-2-thione and selone (**15**) [8]

Reaction of thione or selone **12** ( $\text{POCl}_3$ , 90–120°C, in the presence of *N,N*-diethylaniline) results in dihaloproducts **15a, b** (Scheme 7). Deep yellow thione **15a** and deep red-brown selone **15b** are important starting materials for further syntheses. Selone **15b** readily reacts with *N*-methylaniline (or thiourea) to afford 7-methylphenylamino-5-chloro-1,3-dithiolo[4,5-*d*]pyrimidine-2-selone **16** or chloride of 7-isothiuronio-5-chloro-1,3-dithiolo[4,5-*d*]pyrimidine-2-selone **17** (Scheme 8).

Scheme 7



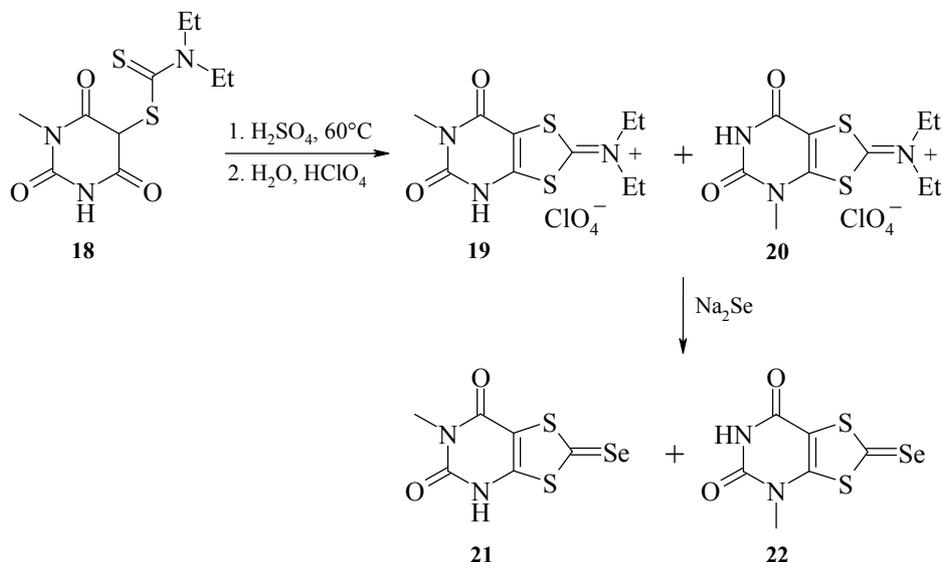
Scheme 8



### Cyclization of *N*-methyl-5-diethylaminothiocarbonylthiobarbituric acid [9]

Aiming at synthesizing *N*-methylsubstituted selone **12**, we found out that cyclization of *N*-methylbarbituric acid derivative **18** yielded a mixture of 4-methyl- and 6-methylsubstituted salts **19, 20**. Transformation of these products into selones gave a mixture of 4-methyl- and 6-methylsubstituted selones **21, 22** (Scheme 9). The isomers were separated chromatographically. 4-Methylselone **22** was a major product.

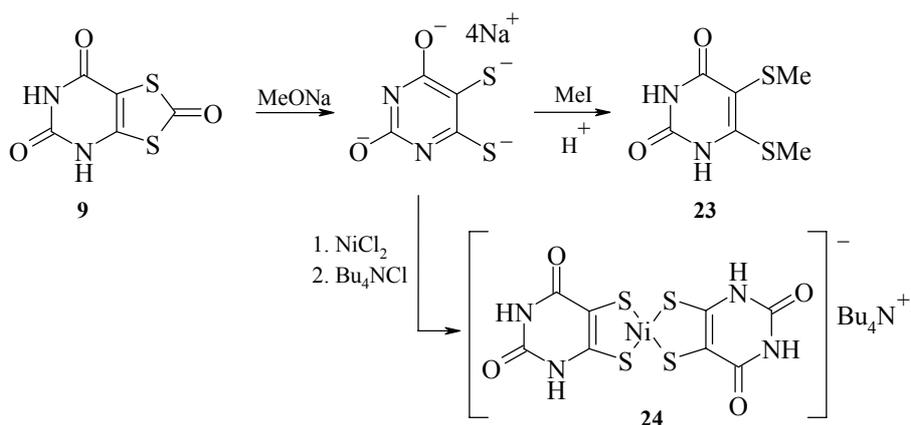
Scheme 9



### Transformations of 5,7-dioxo(4*H*,6*H*)-1,3-dithiolo[4,5-*d*]pyrimidine-2-one (9) [6]

Dithiolone **9** containing polarized S–CO bonds can readily react with strong bases. Reaction of compound **9** with sodium methoxide resulted in dimercaptide methylation of which gave 5,6-di(methylthio)uracil **23**. Reaction of dimercaptide with nickel salt and tetrabutylammonium chloride resulted in interesting deep colored dithiolene complex **24** (Scheme 10).

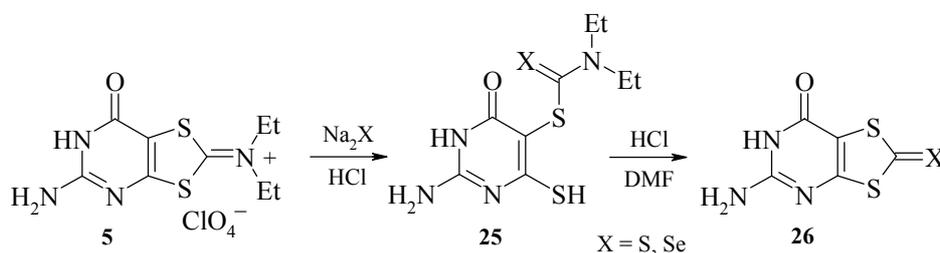
Scheme 10



### Synthesis of isocytosine-fused 1,3-dithiol-2-thione and 2-selone [4]

Diethylimmonium perchlorate **5** easily reacts with sodium sulfide (or sodium selenide) in water to yield 2-amino-5-diethylaminothio(seleno)carbonylthio-6-mercapto(3*H*)pyrimidin-4-one **25**. This unusual compound is unstable and undergoes cyclization under the action of strong acids (in DMF or acetic acid) yielding yellow 5-amino-7-oxo(6*H*)-1,3-dithiolo[4,5-*d*]pyrimidine-2-thione (**26**, X = S) or red selone (**26**, X = Se) (Scheme 11). This selone is a valuable starting material for further syntheses.

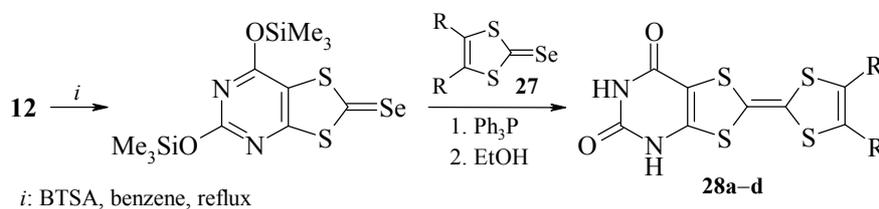
Scheme 11

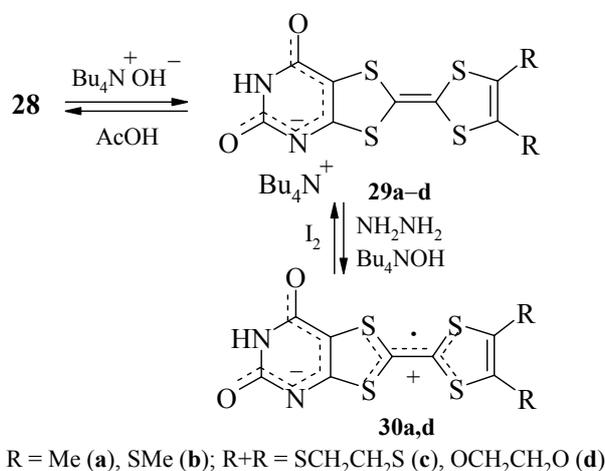


### Synthesis of dioxo- and aminooxopyrimidotetrathiafulvalenes

We have performed the cross coupling of two 1,3-dithiol-2-selones (**12** and **27**) aiming at preparation of tetrathiafulvalene (TTF) system fused with uracil or isocytosine. A best coupling agent was found to triphenylphosphine. Starting selone has been trimethylsilylated due to its poor solubility in benzene to give disubstituted 4,6-dioxo(3*H*,5*H*)pyrimido-TTFs **28a-d** [10–13]. As NH acids, TTFs **28** are capable of salt formation. Tetrabutylammonium salts **29** are being used for purification of poor-soluble TTF **31**. Oxidation of salts **29** with iodine leads to insoluble deep green betaine cation radicals **30** [13, 14] (Scheme 12). The structure of TTFs **28** was confirmed by XRD [12] and mass spectra [15]. These compounds were used to synthesize oligoribonucleotides [16, 17] and H-bonded complexes [18]. Betaines **30a, d** exhibit unusually high electroconductivity in pellets [13, 19].

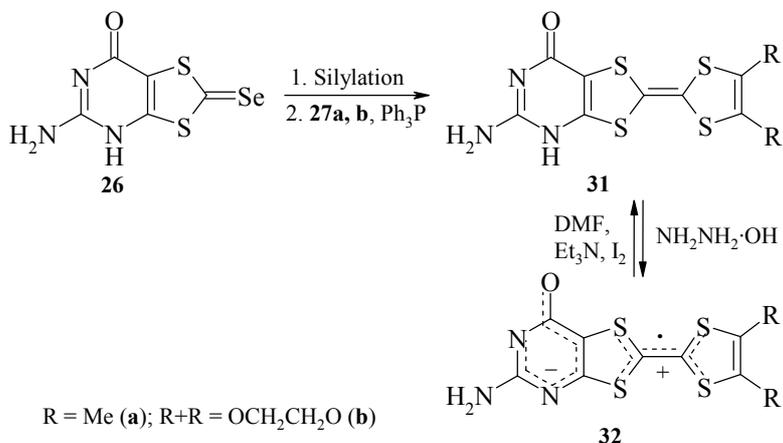
Scheme 12





Cross coupling of selone **26** with disubstituted 1,3-dithiol-2-selones resulted in disubstituted 4-amino-6-oxo(5*H*)pyrimidoTTFs **31a, b**. Low-soluble selones were purified upon oxidation with insoluble betaine cation radicals **32a, b** followed by reduction [19, 20] (Scheme 13). Betaines possess unusually high electroconductivity (single-component organic conductors [13, 19]). The chemical and electrophysical properties of dioxo- and aminooxypyrimidoTTFs have been reviewed in [21, 22].

Scheme 13



## References

1. Tilika V.Zh., Khodorkovskii V.Yu., Neiland O.Ya., USSR Inventor's Certificate 1 738 810.
2. Neiland O.Ya., Zagorskaya N.N., *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1992** (3) 416.

3. Neiland O.Ya., Khodorkovskii V.Yu., Tilika V.Zh., *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1992** (12) 1667.
4. Neiland O.Ya., Adamsone B.Ya., Raiskuma I.K., *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1992** (8) 1117.
5. Neilands O., unpublished results.
6. Neiland O.Ya., Valters R.A., Pukitis G.G., Tilika V.Zh., Edzina A.S., *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1992** (9) 1270.
7. Neilands O., unpublished results.
8. Neiland O.Ya., Valters R.A., Beljakov S.V., *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **2002** (1) 87.
9. Neiland O.Ya., Adamsone B.Ya., Dureja R.Ya., Gudele I.Ya., Zagorskaya N.N., *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1993** (11) 1526.
10. Neiland O.Ya., Tilika V.Zh., Edzina A.S., *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1992** (8) 1122.
11. Neiland O.Ya., Tilika V.Zh., Edzina A.S., *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1994** (9) 1285.
12. Neilands O., Belyakov S., Tilika V., Edzina A., *Chemical Commun.* **1995** (3) 325.
13. Balodis K., Khasanov S., Chong C., Maesato M., Yamochi H., Saito G., Neilands O., *Synthetic Metals*, **2003** (in press).
14. Neiland O.Ya., Tilika V.Zh., Supe A.A., Edzhinya A.S., *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1996** (1) 123.
15. Garin J., Orduna J., Neilands O., Tilika V., *Rapid Communications in Mass Spectrometry* **1996** 10 16.
16. Neilands O., Liepinsh V., *Chimia* **1997** (7) 392.
17. Neilands O., Liepinsh V., Turovska B., *Organic Letters* **1999** 1 (13) 2065.
18. Goldenberg L.M., Neilands O., *J. Electroanalyt. Chem.* **1999** 463 212.
19. Neilands O., Tilika V., Sudmale I., Grigorjeva I., Edzina A., Fonavs E., Muzikante I., *Advanced Materials for Optics and Electronics*, **1997** 7 39.
20. Neilands O., Tilika V., Celmina Z., Edzina A., *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994** 95/96 511.
21. Neilands O., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2001** 355 331.
22. Neilands O., *NATO Science Series II- Mathematics, Physics and Chemistry "Molecular Low Dimensional and Nanostructured Materials for Advanced Applications"*, Amsterdam: Kluwer, 2002, p. 181.

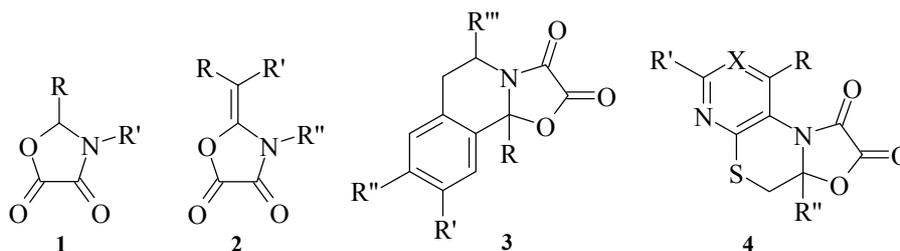
## Синтез и химические свойства оксазолидин-4,5-дионов

Некрасов Д.Д.

Пермский госуниверситет  
614600, Пермь, ул. Букирева, 15

Оксазолидин-4,5-дионы активно изучаются с конца 50-х годов прошлого века. Наличие в структуре этих соединений двух гетероатомов в значительной степени отличает их химические свойства от свойств других гетероаналогов (тетрагидрофуран-2,3-дионов, пирролидин-2,3-дионов).

Преобладающее количество методов синтеза оксазолидин-4,5-дионов **1** и **2** основано на реакции оксалилхлорида с различными амидами или имидами в присутствии акцепторов хлористого водорода. Значительно реже для синтеза оксазолидиндионов используются мочевины и основания Шиффа. Конденсированные оксазолидин-4,5-дионы **3** и **4** получают взаимодействием фенилэтиламидов с оксалилхлоридом или *орто*-аминотиопроизводных пиридина с эфирами β-галоген-α,γ-дикетокислот, соответственно.



Наиболее характерными для оксазолидин-4,5-дионов являются реакции дециклизации, рециклизации и деструкции оксазолидинового цикла. Некоторые 2-метиленоксазолидин-4,5-дионы **2** могут использоваться в синтезе замещенных ацетилизотиоцианатов, а конденсированные оксазолидиндионы **3** в синтезе дегидроизохинолинов. Приводятся литературные данные об использовании замещенных оксазолидиндионов в синтезе биологически активных соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 01-03-32641).

Доклад сделан по материалам обзора, полный текст которого опубликован: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 396.

## Превращения производных кумарина как метод построения новых гетероциклических систем

Никитченко В.М.<sup>1</sup>, Горобец Н.Ю.<sup>1</sup>, Борисов А.В.<sup>1</sup>, Коваленко С.Н.<sup>2</sup>,  
Силин А.В.<sup>2</sup>, Чуев В.П.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина  
61077, Украина, Харьков, пл. Свободы, 4

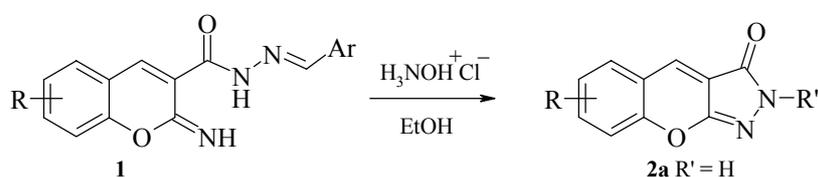
<sup>2</sup>Национальный фармацевтический университет Украины  
61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53

<sup>3</sup>ЗАО "ВладМиВа"  
308011, Белгород, ул. Садовая, 118

В продолжение нашей предыдущей работы [1] мы изучили несколько новых превращений кумаринового и 2-иминокумаринового цикла в другие гетероциклические системы.

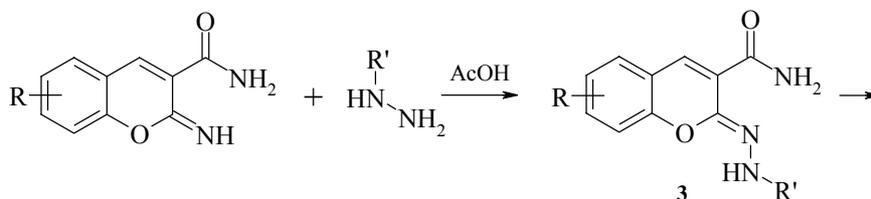
Особый интерес для построения новых гетероциклических систем представляют некоторые реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения в иминокумаринах **1**, такие как, например, описанный в литературе [2] способ получения хромено[2,3-с]пиразол-3(2H)-она **2a** (схема 1).

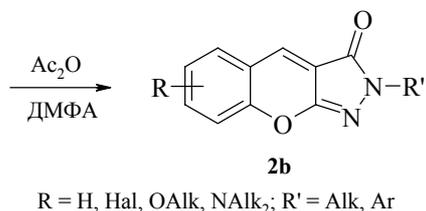
Схема 1



Однако данный метод не позволяет получать N-замещенные продукты. Нами был предложен простой способ получения N-замещенных хроменопиразолонов **2b** с использованием внутримолекулярного нуклеофильного замещения другого типа (схема 2). В этом случае реакция протекает через образование N-замещенных 2-иминокумаринов **3**, которые под действием уксусного ангидрида циклизуются в соединения **2** с выходами 60–80%.

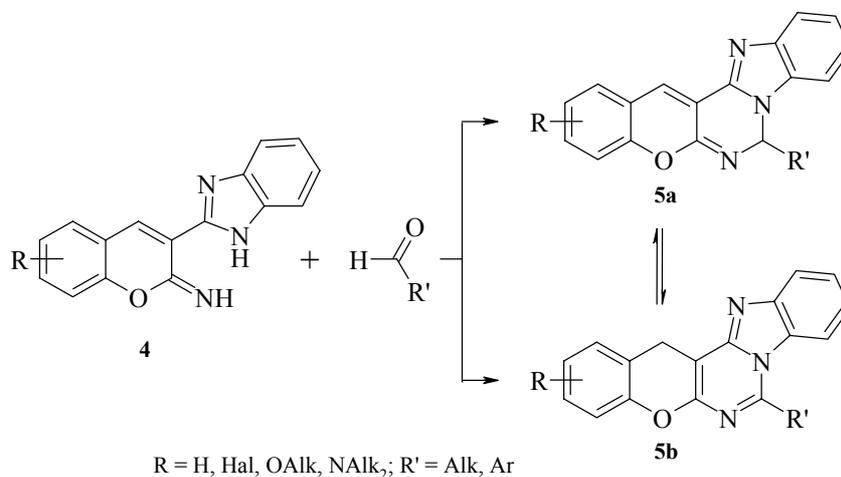
Схема 2





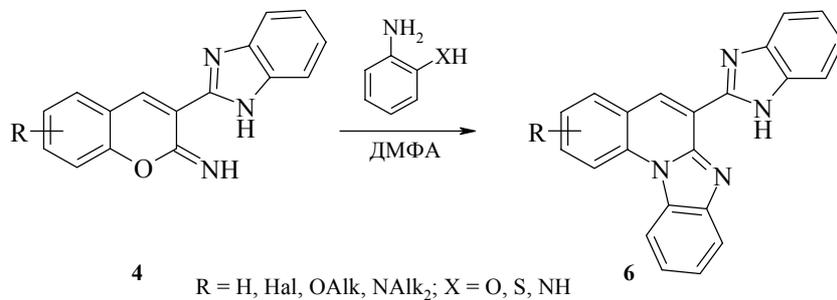
Мы установили, что реакция 2-имино-3-бензимидазолилкумаринов **4** с различными альдегидами, позволяет получать конденсированные пентаядерные таутомерные гетероциклы **5a, b** с выходами 50–90% (схема 3).

Схема 3



Интересно отметить, что в случае реакции 2-имино-3-бензимидазолилкумаринов **4** с такими бинуклеофилами как *o*-фенилендиамин, *o*-аминофенол и *o*-аминотиофенол взаимодействие проходит затрагивая не только иминогруппу, но и бензопирановое кольцо кумарина с образованием 6-гетерил[1,3]бензимидазо[1,2-*a*]хинолинов **6** с выходами 40–60% (схема 4).

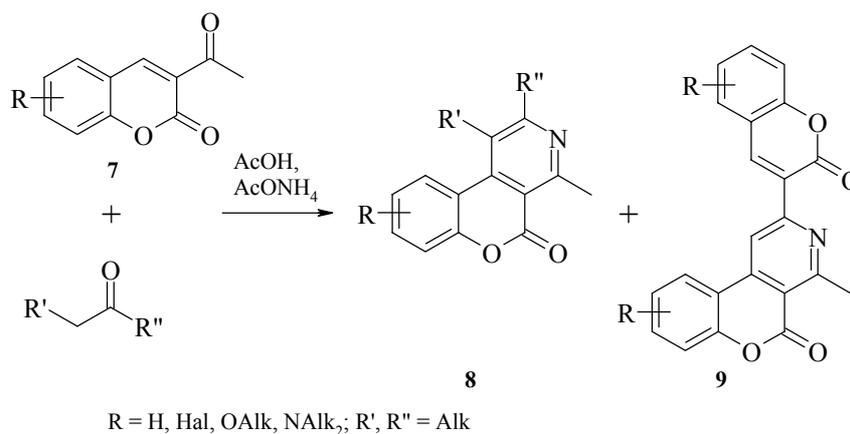
Схема 4



Расширяя данные исследования, мы изучили взаимодействие 3-замещенных кумаринов с C-нуклеофилами, идущее по положению 4 кумаринового цикла.

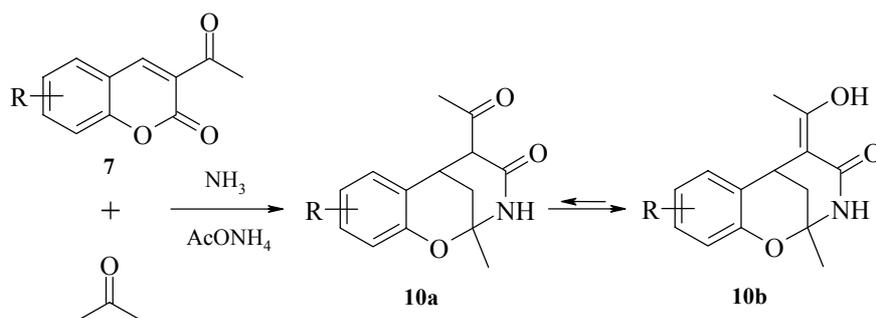
При взаимодействии 3-ацетилкумаринов **7** с кетонами в присутствии ацетата аммония из реакционной среды были выделены как пиридо[3,4-*c*]кумарины **8**, так и продукты самоконденсации 3-ацетилкумаринов – 4-метил-2-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)-5*H*-хромено[3,4-*c*]пиридин-5-оны **9** (схема 5).

Схема 5

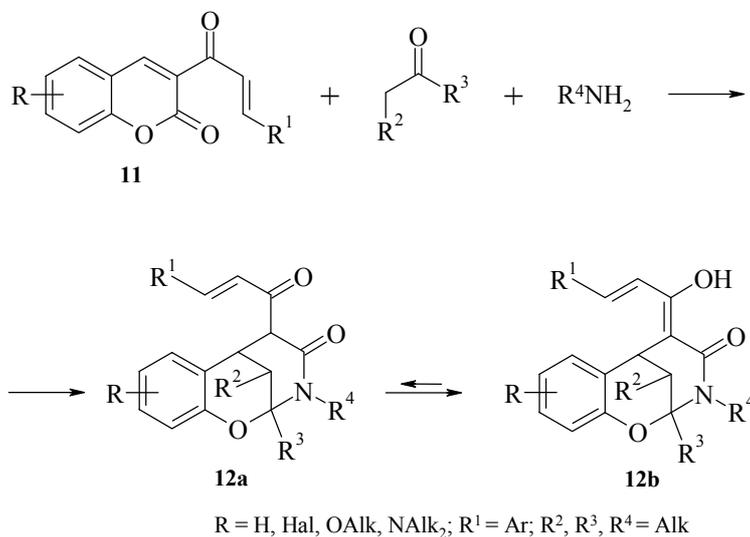


В литературе имеются данные о взаимодействии этих же реагентов [3], но приводящем к образованию мостиковых гетероциклических структур – метанобензоксазинов **10a, b** (схема 6).

Схема 6



Мы изучили эту реакцию и расширили ее возможности на примере взаимодействия 3-цинаммоилкумаринов **11**, алифатических кетонов и первичных аминов. Варьировались также условия проведения реакции. Во многих случаях удалось добиться высоких выходов (60–90%) соединений **12a, b** (схема 7).



Данные ПМР спектроскопии указывают на то, что метанобензоксазоциноны в растворах диметилсульфоксида находятся в основном в енольных формах (от 70% до 100%). Продукты из реакционной среды выделяются в виде одного из нескольких возможных диастереомеров.

Состав и строение полученных соединений подтверждены данными элементного анализа, а также анализом их ИК, УФ, ПМР и масс-спектров.

### Литература

1. Силин А.В., Никитченко В.М., Горобец Н.Ю. и др., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.А., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 1, с. 521.
2. O'Callahan C.N., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980** 1335.
3. O'Callahan C.N., McMurry T.B., *J. Chem. Res. (M)* **1989** 2501.

# Синтез тиотиено[2,3-*d*]пиримидинов, конденсированных с шестичленными гетероциклами

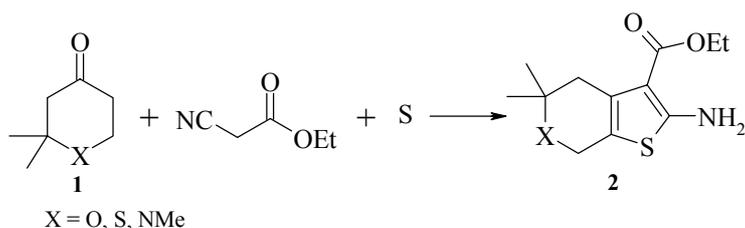
Оганисян А.Ш., Оганисян Арт.Ш., Норавян А.С.

Институт тонкой органической химии НАН Республики Армения  
375014, Ереван, пр. Азатутяна, 26

## 1. Синтез 2-тиотиено[2,3-*d*]пиримидинов

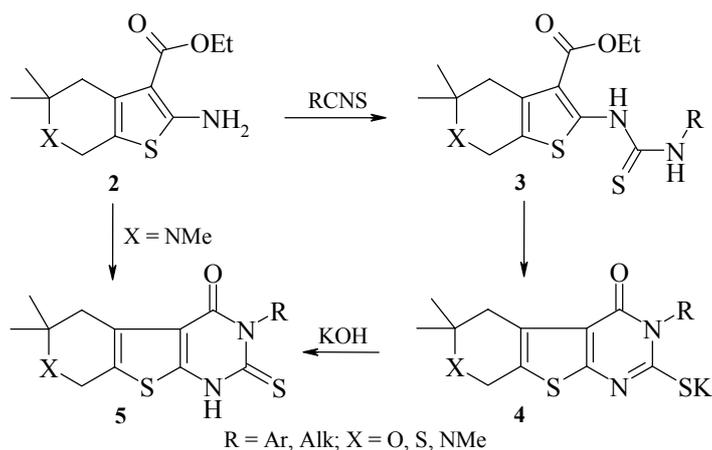
Один из классических методов синтеза производных тиено[2,3-*d*]пиримидинов основывается на использовании 2-амино-3-этоксикарбонилтиофенов **2**, получаемых взаимодействием 2,2-диметилтетрагидропиран(тиопиран)-4-онов **1** [1] и 1,2,2-триметилпиперидон-4-она [2] с этиловым эфиром циануксусной кислоты и серой [3] (схема 1).

Схема 1



Взаимодействием тиофенов **2** ( $X = O, S$ ) с изотиоцианатами  $RN=C=S$  мы получили соответствующие 2-*N*-тиоуреидопродукты **3** (схема 2).

Схема 2

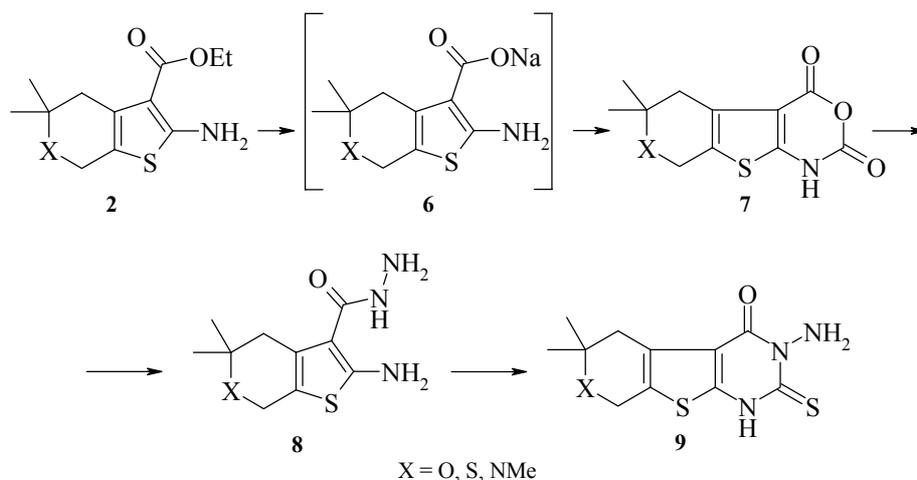


Наличие электроноакцепторных заместителей в радикале R повышает выход конечных продуктов. При обработке тиоуреидов **3** водно-спиртовым раствором гидроксида калия происходит внутримолекулярная циклизация с образованием калиевых солей 4-оксо-2-тиотиено[2,3-*d*]пиримидинов **4**, из которых при подкислении соляной кислотой выделяются искомые 2-тиотиенопиримидины **5**.

Однако при кипячении тиофена **2** ( $X = N-CH_3$ ) с метил- и этилизоотиоцианатами в бутаноле были получены не ожидаемые тиоуреидопроизводные **3**, а трициклические соединения **5**. Роль основания в реакционной среде выполняет атом азота пиперидинового кольца, что подтверждается взаимодействием тиофенов **2** ( $X = O, S$ ) с метил- и этилизоотиоцианатами в присутствии триэтиламина, также приводящем к соединениям **5**. Отметим, что в тех же условиях (в присутствии триэтиламина) при взаимодействии тиофенов **2** с другими изотиоцианатами ( $R = Ar, Bn, Alk$ ), благодаря пониженной нуклеофильности в них уреидного атома азота, образуются лишь тиоуреидопроизводные **3**.

Для синтеза 3-амино-2-тиотиено[2,3-*d*]пиримидинов **9** были получены гидразиды 2-амино-3-карбоновых кислот **8** (схема 3). Поскольку известно, что эфиры **2** не подвергаются гидразинолизу, такие гидразиды удалось получить через соли карбоновых кислот **6** и тиенооксазины **7**. Конденсация гидразидов **8** с ксантогенатом калия привела к *N*-аминотиенопиримидинам **9** [4].

Схема 3

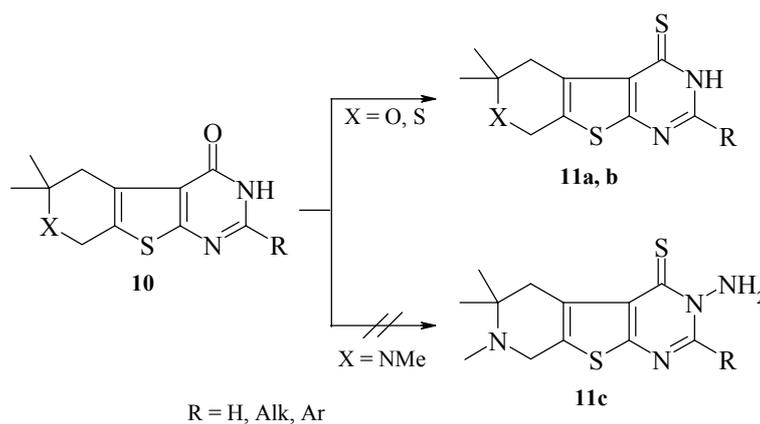


## 2. Синтез 4-тиотиено[2,3-*d*]пиримидинов

Для ввода тиогруппы в положение 4 пиримидинового кольца были испробованы несколько путей синтеза, которые обеспечивали хорошие выходы конечных продуктов. В первом из них исходными веществами служили 4-оксотииенопиримидины **10**, получаемые ацилированием аминотиофенов **2** с последующей циклизацией ацильных производных метанольным раствором аммиака. Некоторые 4-оксотииенопиримидины **10** были получены так же по реакции Ниментовского.

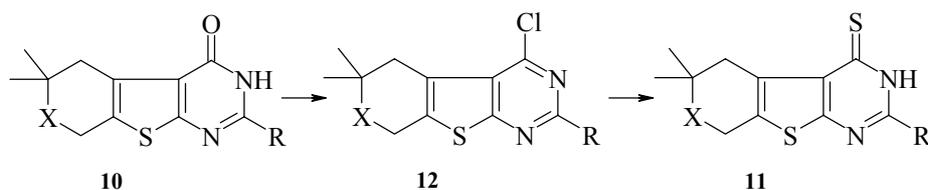
Оксопиримидины **10** под действием  $P_2S_5$  (схема 4) были превращены в замещенные 4-тиопирано(пирано)[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидины **11**. Однако, попытки синтезировать по этому методу соединения **11c** не увенчались успехом.

Схема 4

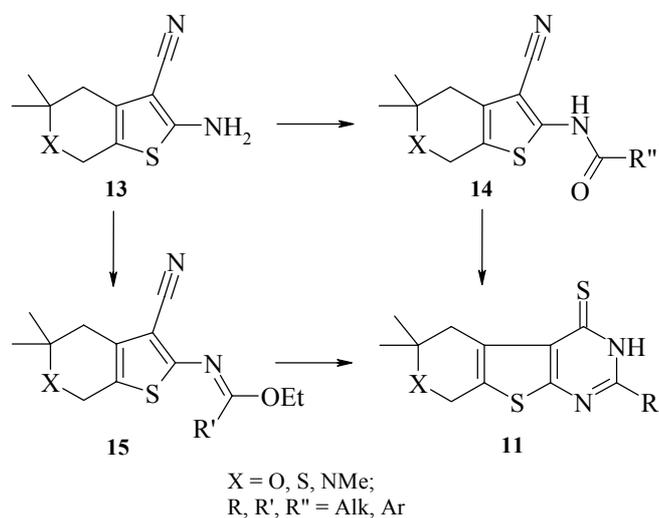


Второй использованный нами метод позволил получить целевые 4-тиотиенопиримидины **11** независимо от природы гетероатома – X. Для этого взаимодействием оксопиримидинов **10** с хлорокисью фосфора были синтезированы 4-хлорпиримидины **12**, которые далее были превращены в соответствующие 4-тиотиенопиримидины **11** (схема 5).

Схема 5

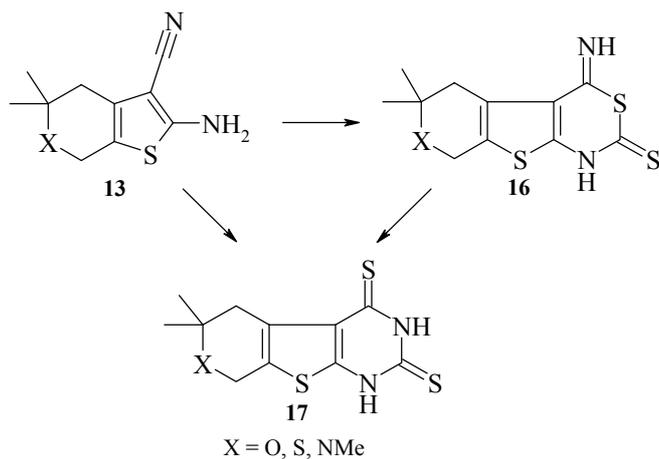


Ацилированием аминотиофенов **13** хлорангидридами кислот были получены ацилпроизводные **14**, взаимодействие которых с сероводородом привело к соединениям **11** (схема 6). Синтез последних был осуществлен также обработкой цианоиминоэфира **15** спиртовым раствором гидросульфида натрия, однако в этом случае выход конечных продуктов оказался ниже, чем в выше описанных методах.



### 3. Синтез 2,4-дитиотиено[2,3-*d*]пиримидинов

Описанные в литературе методы синтеза таких 2,4-дитиопроизводных немногочисленны [5, 6]. Один из них основан на изомеризации тиено[3,2-*e*]-1,3-тиазинов, который и был использован нами. Конденсацией тиофенов **13** с сероуглеродом получены соответствующие тиенотиазины **16** (схема 7). При кипячении последних в водном растворе щелочи в результате перегруппировки Димрота из реакционной среды нами были выделены искомые 2,4-дитиотиено[2,3-*d*]пиримидины **17**.



Соединения **17** были получены также взаимодействием 2-аминоцианотиофена **13** с ксантогенатом калия. Следует отметить, что, несмотря на одностадийность этой реакции, выход целевых продуктов значительно ниже.

### Литература

1. Назаров И.Н., Торгов И.В., Терехова Л.Н., *Изв. АН СССР, ОХН* **1943** (1) 50.
2. Назаров И.Н., Макин С.М., *ЖОХ* **1957** (27) 94.
3. Норавян А.С., Мкртчян А.П., Джагацпанян И.А., *Хим.-фарм. журн.* **1977** (8) 20.
4. Оганисян А.Ш., Григорян Г.О., Аветисян Г.М., Норавян А.С., *Арм. хим. журн.* **1985** 38 (11) 725.
5. Robba M., Lekomte J.M., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975** (3–4) 587.
6. Kabbe H.J., *Synthesis* **1972** (5) 268.

## Синтез и некоторые превращения тиофенов Гевальда

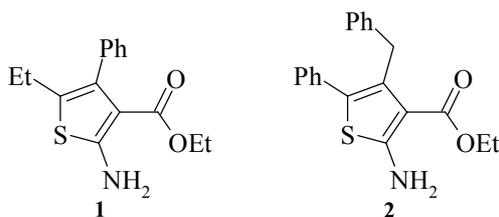
Павлов П.Т.<sup>1</sup>, Шкляев Ю.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пермский государственный университет им. А.М. Горького  
614990, Пермь, ул. Генкеля, 4

<sup>2</sup>Институт технической химии Уральского отделения РАН  
614990, Пермь, ул. Ленина, 13а

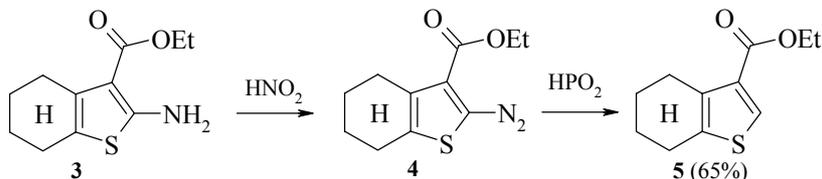
Тиофены Гевальда (ТГ) [1–5] – 2-амино-3-R-4-R'-5-R"-тиофены (R – электронно-акцепторная группа) получили широкое распространение как удобные "строительные блоки" для синтеза конденсированных гетероциклов. Основные способы их получения заключаются или в трехкомпонентном синтезе из  $\alpha$ -метилкетонов, нитрилов и серы, или в предварительной конденсации кетона с R-ацетонитрилами, выделении метилиденового производного и последующего взаимодействия с серой.

Ранее не описанные ТГ **1** и **2** были получены нами по обоим путям, однако выделение продукта при трехкомпонентном синтезе представляет значительные трудности.



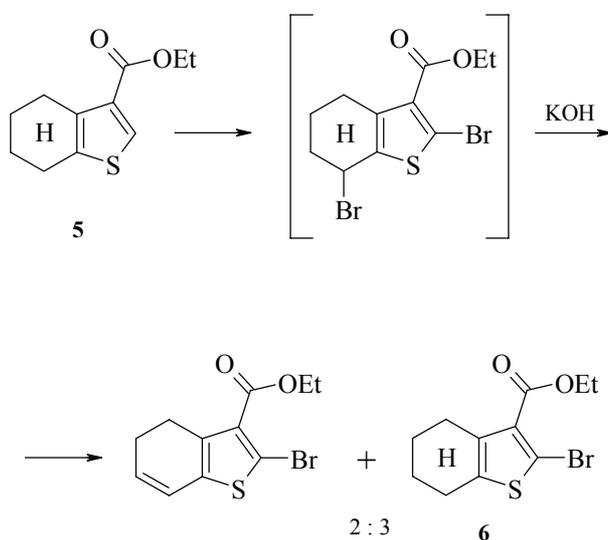
Поскольку введение атома галогена в молекулу биологически активного соединения обычно значительно сказывается на величине, а иногда и на характере проявляемой активности, мы поставили задачу получить 2-бромпроизводные некоторых ТГ. Наиболее распространенным методом восстановительного дезаминирования арил- и гетариламинов является их диазотирование с последующим восстановлением спиртами [6, 7]. Мы превратили ТГ **3** в диазосоединение **4** (схема 1). Из испытанных нами этилового, пропилового и изопропилового спиртов наиболее подходящим для восстановления **4** оказался этанол, причем выход соединения **5** достигал 50%. Еще более удобным оказалось удаление диазогруппы под действием  $\text{H}_3\text{PO}_2$ , получаемой *in situ*. В этом случае выход **5** достигал 65%.

Схема 1



Этим методом с выходами 50–65% была получена серия замещенных 2-Н-3-карбэтокси тиофенов, содержащих в положениях 4 и 5 алкильные, фенильные и бензильные заместители. Бромирование дезаминированных ТГ проводили в  $CCl_4$ ,  $CHCl_3$  или диоксане. Установлено, что в  $CCl_4$  и  $CHCl_3$  в случае соединения **5** кроме бромирования во второе положение наблюдается до 40% замещения по тетраметиленовому звену. Они после стандартной обработки превращаются в неопределенные соединения с неопределенным положением двойной связи, но преимущественно образуется структура, указанная на схеме 2.

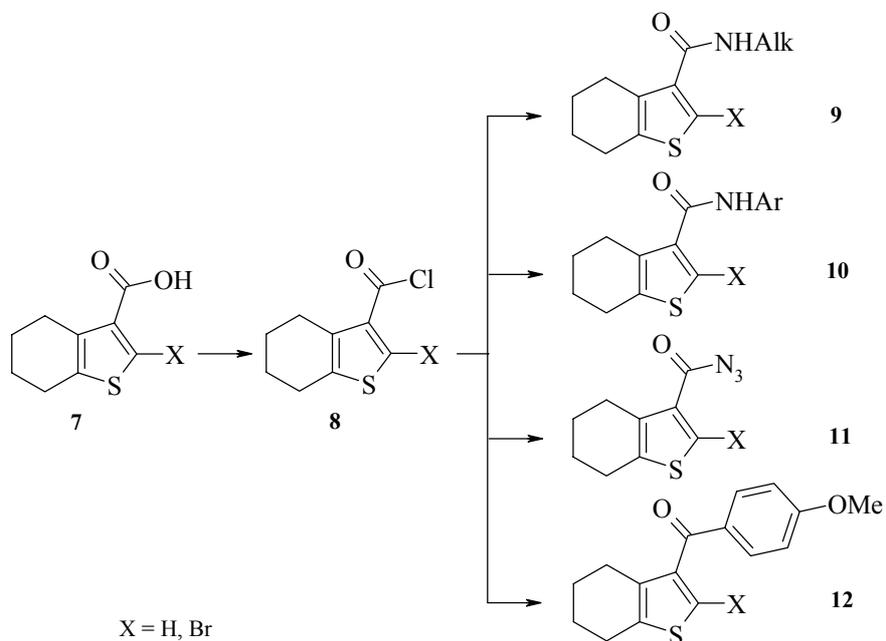
Схема 2



Чистый тетраметилен тиофен **6** получается только при проведении реакции в диоксане при температуре  $\sim 10\text{--}15^\circ\text{C}$ . Другие алкилсодержащие дезаминированные ТГ, в том числе этиловый эфир 2-этил-3-фенилтиенил-4-карбоновой кислоты, бромруются без замещения в алифатическом радикале, или, во всяком случае, они не выделяются из реакционной среды.

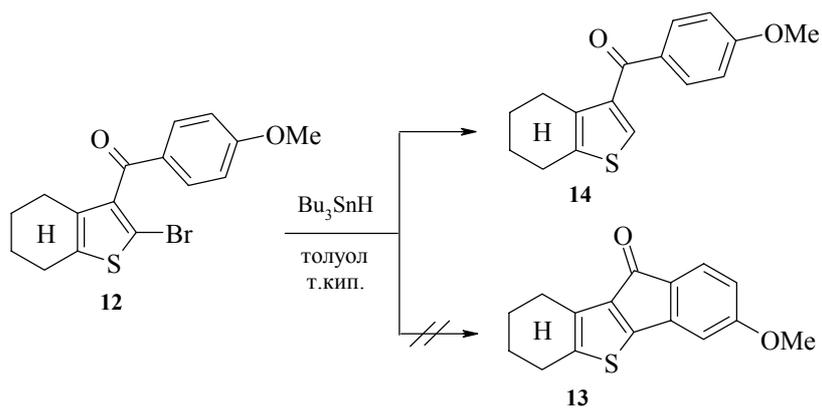
Бромированные и небромированные эфиры тиофенкарбоновых кислот легко омыляются спиртовой щелочью с образованием кислот, которые обладают обычными для данных соединений свойствами. Хлорангидриды кислот **8** дают амиды с аминами алифатического **9** и ароматического рядов **10**, этерифицируются спиртами, дают азиды **11** при взаимодействии с  $NaN_3$  и вступают в реакции Фриделя–Крафтса с образованием кетонов **12** (схема 3).

Схема 3



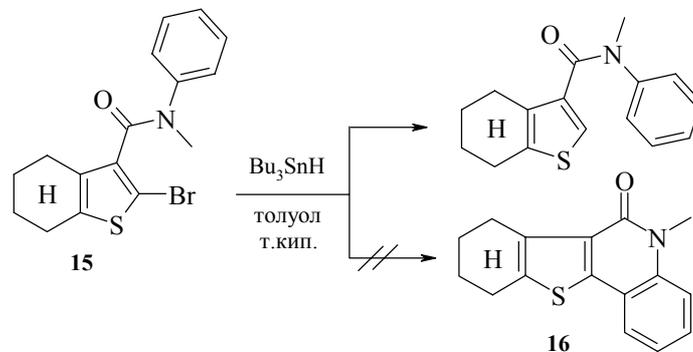
Мы попытались осуществить внутримолекулярную циклизацию соединения **12** (X = Br) взаимодействием его с  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  по методике [8]. Однако, вместо ожидаемого гетероцикла **13** был выделен только продукт восстановительного дегалогенирования **14** (схема 4).

Схема 4



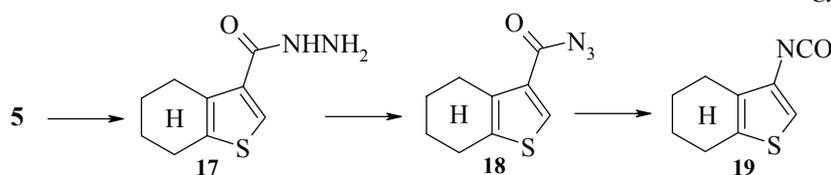
Аналогично протекает реакция и для анилида **15** (R = Br) (схема 5). Вероятно, для получения продуктов **16** необходимо применять реакцию Пшорра.

Схема 5



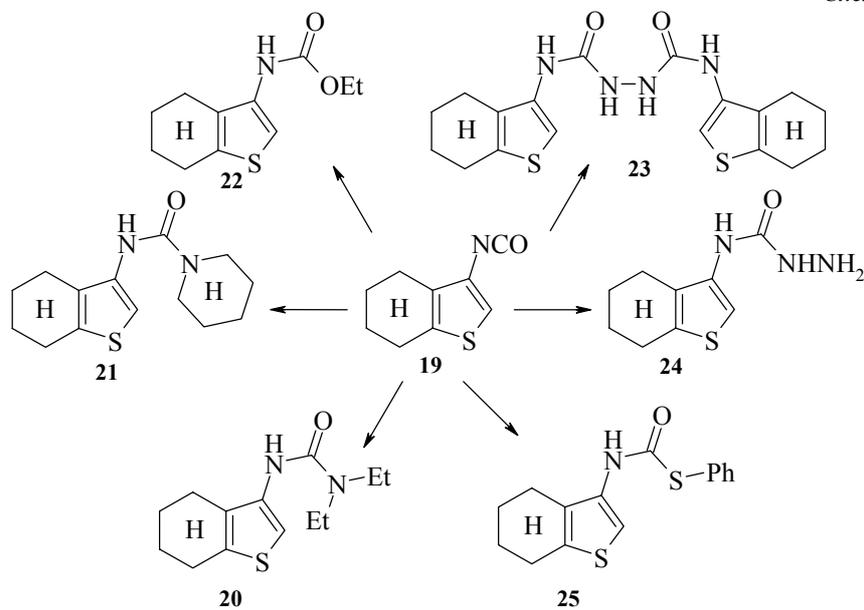
Соединение **5** мы перевели в 3-изоцианат **19** стандартной последовательностью реакций (схема 6).

Схема 6



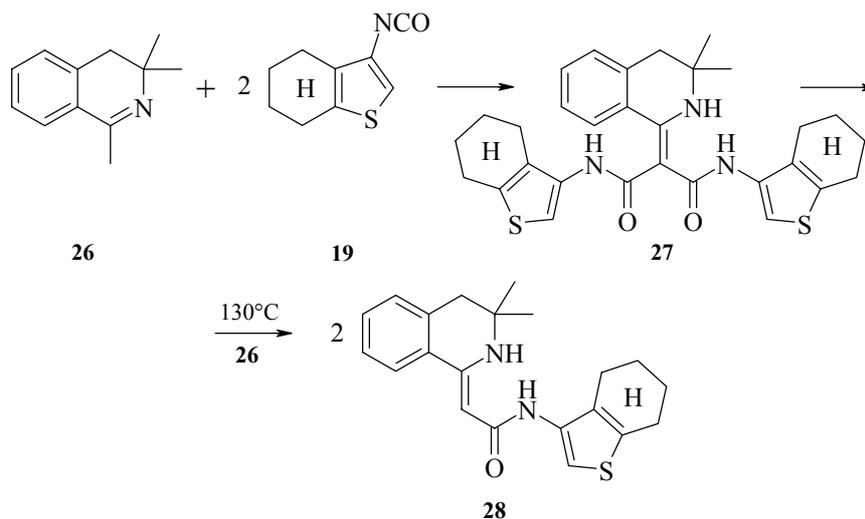
Изоцианат **19** обладает обычными для подобных соединений свойствами (схема 7).

Схема 7



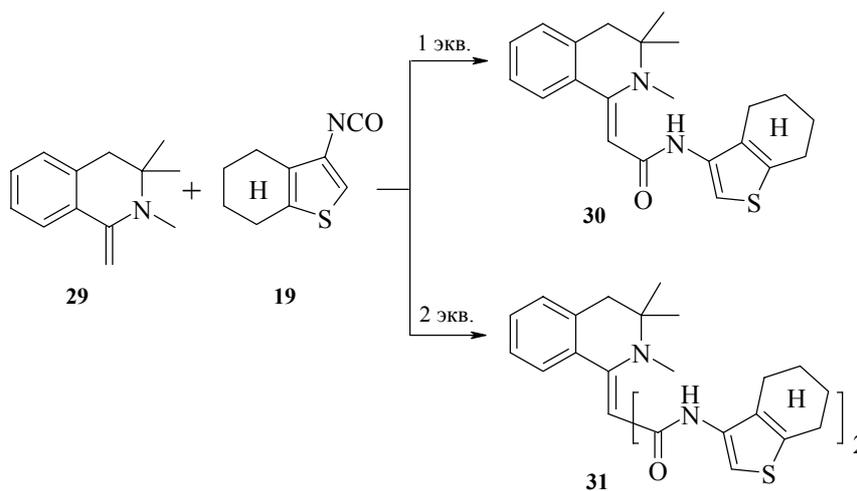
Интересно протекает реакция изоцианата **19** с дигидроизохинолином **26**: продукт монокарбамоилирования **28** можно получить только при проведении реакции в кипящем ксилоле. При комнатной температуре образуется только продукт дикарбамоилирования **27**, как это отмечалось в [8] (схема 8).

Схема 8



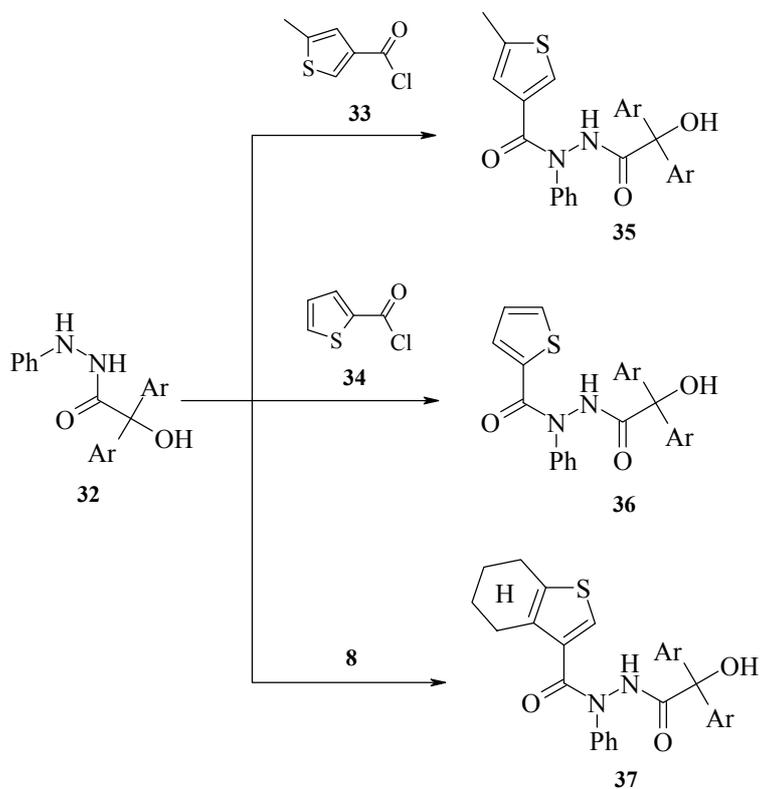
Разумеется, при использовании 2,3,3-триметил-1-метилен-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **29** образование продуктов моно- **30** или ди- **31** карбамоилирования зависит только от соотношения реагентов (схема 9).

Схема 9



Ряд полученных хлорангидридов кислот **8**, **33**, **34** был использован для модификации арилгидразидов диарилгликолевых кислот **32**, которые обладают широким спектром биологической активности [9] (схема 10).

Схема 10



Полученные ацилгидразиды диарилгликолевых кислот **35–37** были испытаны на противовоспалительную и анальгетическую активности, причем оказалось, что введение остатков кислот **33** и **34** практически не сказывается на проявлении указанных видов активности, тогда как ацилирование **32** соединением **8** приводит к торможению воспаления на 70% через 4 ч (амидопирин – 10.5%) и увеличению времени оборонительного рефлекса до 30 с на пике действия (амидопирин – 14 с).

## Литература

1. Гевальд К., *XГС* **1976** (10) 1299.
2. Sabnis R.W., *Sulfur Reports* **1994** 16 1.
3. Бабичев Ф.С., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П. и др., в кн. *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и С-Н-, О-Н- и S-Н-групп*, Киев: Наукова думка, 1985, с. 200.
4. Sibor J., Pazdera P., *Molecules* **1996** 1 157.
5. Хрипак С.М., Добош А.А., Смаланка И.В., Микитчин А.С., *XГС* **1973** (3) 326.
6. Шведов В.И., Рыжикова В.К., Гринев А.Н., *XГС* **1997** (7) 972.
7. Физер Л., Физер М., *Реагенты для органического синтеза*, М.: Мир, 1978, с. 515.
8. Бороненкова Е.А., Сыропятов Б.Я., Горбунов А.А. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1994** (8) 18.
9. Колла В.Э., Бердинский И.С., *Фармакология и химия производных гидразина*, Йошкар-Ола, 1976, с. 264.

## Синтез, превращения и некоторые нейротропные свойства 2-фурилзамещенных конденсированных тиено[2,3-*в*]пиридинов

Пароникян Е.Г., Норовян А.С., Джагацпанян И.А.,  
Арзанунц Э.М.

*Институт тонкой органической химии НАН Армении  
375014, Ереван, пр. Азатутян, 26*

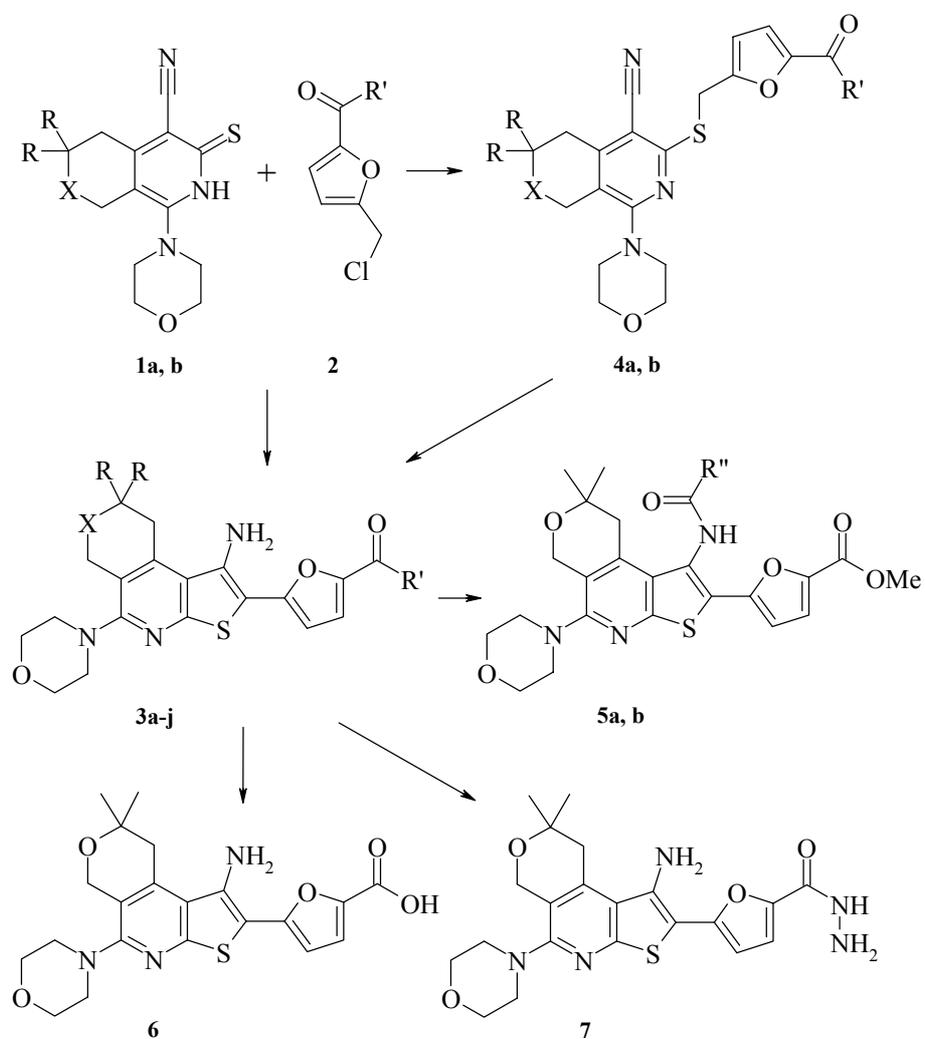
Ранее нами сообщалось о синтезе конденсированных тиено[2,3-*в*]пиридинов, проявляющих нейротропные свойства [1]. Синтез проводился по реакции Торпа–Циглера – взаимодействием конденсированных пиридинтионов с производными хлоруксусной кислоты, имеющих в  $\alpha$ -положении электроноакцепторные группы [1–4].

В настоящей работе осуществлено взаимодействие конденсированных пиридинтионов **1a**, **b** [5] с производными 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты **2** [6, 7] (схема 1). Образование тиофенового кольца протекает легко, как и в случае производных хлоруксусной кислоты. Проведение реакции при 20°C позволило выделить промежуточные тиоалкильные производные **4a**, **b**, которые в присутствии алкоголятов натрия также циклизируются в тиено[2,3-*в*]пиридины **3**. Осуществлены некоторые превращения amino- и сложноэфирной групп тиено[2,3-*в*]пиридинов **3**. В результате получены соединения **5–7**.

Изучение психотропного спектра синтезированных соединений проводилось по общепринятым в психофармакологии методам [8]. Определялось влияние веществ в комплексе экспериментальных методов: на поведение, тактильную чувствительность, спонтанную двигательную активность мышей и крыс; на снотворный эффект нембутала у крыс; на 5-окситриптофановый гиперкинез у мышей; на токсичность фенамина у сгруппированных мышей; на эффекты апоморфина у мышей (вскарabкивание на стенку). Для отдельных соединений **3a–c**, **7** определяли также влияние соединений на фенаминовую стереотипию у крыс. Вещества **3a**, **b**, **d** и **7** испытывались на наличие противосудорожной активности у мышей по антагонизму с подкожным введением коразола (95 мг/кг) и электрошока. Вещества вводились животным во взвеси с метилкарбоксихлоридом внутривенно в дозе 100 мг/кг. Контрольным группам вводился эмульгатор.

Показано, что испытуемые соединения незначительно угнетают спонтанную двигательную активность и не влияют на тактильную чувствительность крыс. Соединение **6** оказывает слабое возбуждающее действие на поведение животных.

У соединений **3a**, **b** и **7** обнаружены некоторые возбуждающие свойства. Таким образом, изучение психотропного действия производных тиено[2,3-*в*]пиридинов позволило обнаружить у них слабые нейротропные свойства.



**1a** X = O, R = Me; **1b** X = CH<sub>2</sub>, R = H; **3a** X = O, R = Me, R' = OMe;  
**3b** X = O, R = Me, R' = OEt; **3c** X = O, R = Me, R' = MeNH;  
**3d** X = O, R = Me, R' = PhNH; **3e** X = CH<sub>2</sub>, R = H, R' = OMe;  
**3f** X = CH<sub>2</sub>, R = H, R' = OEt; **3j** X = CH<sub>2</sub>, R = H, R' = MeNH;  
**4a** X = O, R = Me, R' = OMe; **4b** X = CH<sub>2</sub>, R = H, R' = OMe;  
**5a** R'' = Ph; **5b** R'' = 2-фурил

## Литература

1. Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Норавян А.С. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1997** (10) 34.
2. Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Вартамян С.А. и др., Патент РФ 1 460 984; *Бюлл. изобрет.* **1995** (29).
3. Сиракян С.Н., Пароникян Е.Г., Норавян А.С., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 1, с. 527.
4. Пароникян Е.Г., Норавян А.С., *Арм. хим. журн.* **2002** 55 (4) 29.
5. Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Норавян А.С. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1993** (11) 29.
6. Мнджоян А.Л., Григорян М.Т., в сб. *Синтезы гетероциклических соединений*, Изд. АН Арм. ССР, 1956, вып. 1, с. 36.
7. Пароникян Е.Г., Акопян Т.Р., Вартамян С.А., Алексанян Р.А., *Арм. хим. журн.* **1985** 38 (11) 715.
8. Vogel H.G., Vogel W.H., in *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, Berlin: Springer, 1997, p. 204.

## Многоканальные флуоресцентные зонды на основе 3-гидроксифлавонов: дизайн, синтез и применение

Пивоваренко В.Г.

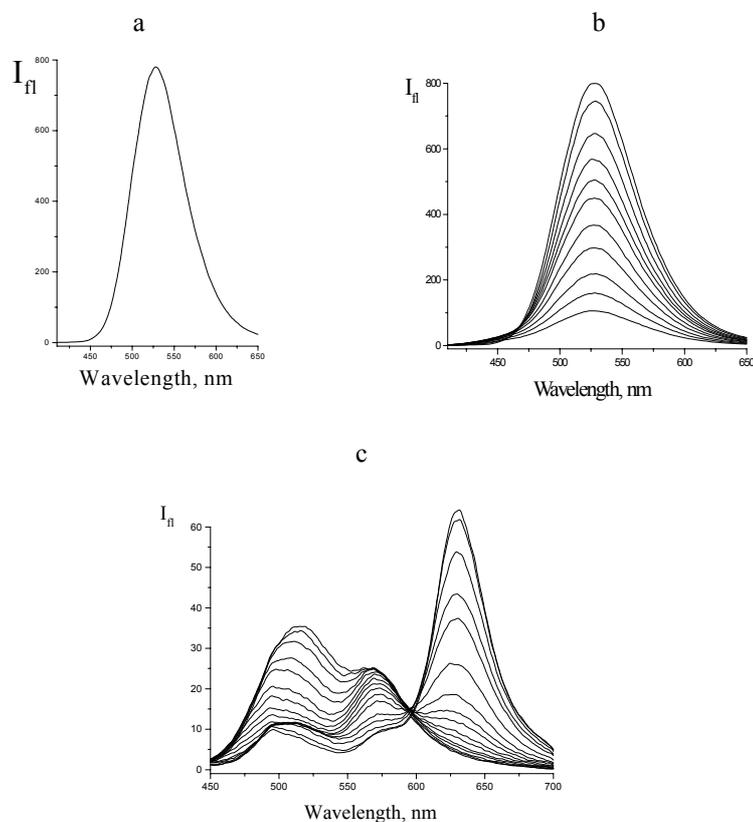
*Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко  
Химический факультет  
01033, Украина, Киев, ул. Владимирская, 64*

### Введение

Флуоресцентная спектроскопия находит широкое применение в исследованиях природы и состояния сложных субмолекулярных объектов, таких как мицеллы, липосомы, биологические клетки и их компоненты [1]. По своим аналитическим возможностям она во многом лидирует, позволяя регистрировать излучение одного кванта в объеме менее  $1 \text{ мкм}^3$ , а также фиксировать молекулярные явления в фемтосекундной шкале времени. В исследованиях субмолекулярных объектов часто используются вспомогательные инструменты – флуоресцентные зонды. Флуоресцентный зонд – это молекула, способная при поглощении кванта света оптического диапазона испускать новый квант света. Характеристики излучения подобных молекулярных устройств (его интенсивность, положение и полуширина полосы в спектре и пр.) всегда несут определенную информацию об объекте. Задача исследователя состоит в адекватной интерпретации полученной информации. Однако часто интерпретация информации представляется сложной задачей, поскольку излучение молекулы зонда, как правило, отражает состояние сразу нескольких физических параметров микроокружения. Поэтому к химической архитектуре зонда и его флуоресцентным свойствам существует ряд жестких требований. В частности, важным требованием (если не основным) является экстракция информации об изучаемом параметре микроокружения. Эта задача решается путем фильтрации информации, а также увеличения количества каналов ее получения.

Конструкция и свойства зонда зависят не только от параметров объекта, на измерение которых он настроен, но и от типа прибора, в паре с которым он работает. Наибольшее распространение получили флуоресцентные зонды для стационарной флуориметрии и флуоресцентной микроскопии. По принципу передачи информации такие зонды следует поделить на три группы: флуоресцентные метки, интенсивнострические зонды и ратиометрические зонды. Флуоресцентные метки (рис. 1а) информируют только о местоположении объекта исследования, о его количестве и/или о его геометрических размерах. В этой связи к ним предъявляют лишь одно важное требование: они должны как можно ярче светиться при контакте с объектом. Яркость свечения определяется высокими значениями молярного коэффициента поглощения и квантового выхода флуоресценции.

Принцип передачи информации интенсивнострическими зондами (рис. 1б) состоит в изменении интенсивности флуоресценции. На этом принципе основана работа большинства современных флуоресцентных зондов для измерения вязкости, pH, концентрации катионов ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ), либо анионов ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{AsO}_4^{3-}$ ), окислителей и множества других молекулярных компонентов клетки более сложного строения [1].



**Рис. 1.** Классификация флуоресцентных зондов: флуоресцентные метки (а), интенсивностические зонды (b), ратиометрические зонды (с)

Интенсометрические зонды представляют собой одноканальные устройства, в строении которых предусмотрена настройка единственного канала на сбор и передачу отобранной информации об объекте.

Главным недостатком интенсометрических зондов есть их неприменимость в условиях, когда невозможно точно определить анализируемый объем объекта – ситуация, часто встречаемая при работе с биоклетками. Кроме того, существует ряд задач, которые в принципе невозможно решить при помощи одноканальных зондов. В таких случаях применяют многоканальные зонды, примером которых являются зонды ратиометрические (рис. 1с). В спектре флуоресценции они имеют две полосы, интенсивности которых изменяются при изменении отдельных параметров микроокружения. Очевидно, что многоканальные зонды являются наиболее совершенными устройствами. Они позволяют увеличить поток информации от объекта и этим упростить ее интерпретацию. Однако в настоящее время существуют лишь единичные примеры таких молекулярных устройств для флуоресцентной спектроскопии. Основной причиной сложившейся ситуации являются законы флуоресценции: подавляющее большинство химических соединений могут иметь лишь одну полосу флуоресценции в спектре.

3-Гидроксихромоны (ЗГХ) и их производные – флавонолы (3-гидроксифлавоны, ЗГФ) представляют уникальный пример двухполосной флуоресценции [2]. Всегда пребывая в *кето*-форме в основном состоянии ( $S_0$ ), при возбуждении, в состоянии  $S_1$  они способны к таутомеризации – внутримолекулярному переносу протона с гидроксигруппы на карбонил (рис. 2). Поскольку оба фототаутомера ЗГФ способны флуоресцировать, в спектре флавонолов часто наблюдаются две полосы флуоресценции, положение и интенсивности которых изменяются в зависимости от параметров микроокружения [3–6].

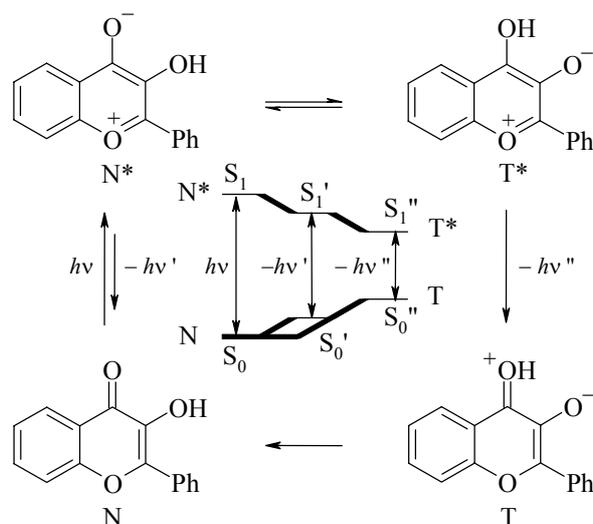


Рис. 2. Схема внутримолекулярного фотопереноса протона в 3-гидроксифлавонах и диаграмма энергетических уровней основного и возбужденного состояний молекулы ЗГФ

Однако, при всей своей уникальности, флавонолы как флуоресцентные красители обладают рядом недостатков: поглощением в ультрафиолетовой области спектра, невысоким квантовым выходом флуоресценции и коэффициентом молярного поглощения. Закономерности влияния микроокружения на их параметры флуоресценции не изучены. Поэтому первыми задачами в дизайне зондов на основе флавонолов есть создание соединений с улучшенными спектральными свойствами, а также выявление способов управления этими свойствами и анализ закономерностей влияния микроокружения жидких сред на них.

### Дизайн. Структура хромофорной части молекулы

Флавонолы представляют собой соединения несимметричного строения, спектры поглощения которых можно с удовлетворительной точностью рассчитать методами квантовой механики. Флуоресцентные свойства соединения спрогнозировать значительно сложнее, особенно в случае длинноволнового диапазона эмиссии. Здесь известно лишь, что для повышения квантового выхода следует уменьшить количество степеней свободы молекулы [7]. Увеличение дипольного момента хромофора

молекулы путем установки электронодонорной группы также приводит к улучшению ее флуоресцентных свойств [8]. Поэтому оптимальный путь усовершенствования структуры флавонола – это установка донорной группы в *para*-положение 2-арила, увеличение длины цепи сопряжения карбонил-донорная группа и увеличение степени конденсированности молекулы.

Руководствуясь такими соображениями, был осуществлен синтез группы 3-гидроксихромонов (рис. 3) и изучены их флуоресцентные свойства в протонных и апротонных органических растворителях различной полярности [5, 9], а также в микрогетерогенных системах: мицеллах и липосомах [4, 6, 10–11].

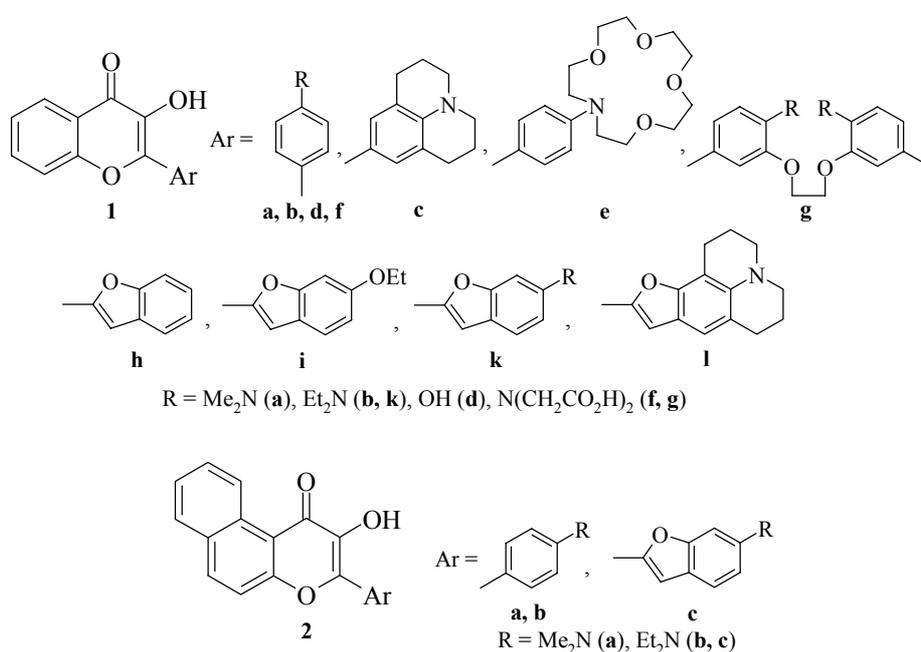


Рис. 3. Структуры синтезированных 3-арил- и 3-гетарилхромонов

### Сенсорные группы

Молекула ЗГФ изначально содержит два сенсора – отдельные группы атомов, посредством которых передается влияние микроокружения на ее спектральные параметры (рис. 4). Сенсор 1 представляет собой сопряженную цепь кратных связей, оканчивающуюся акцепторной группой (карбонилем) с одной стороны и электронодонором (аминогруппой) – с другой. Будучи стерически блокированными от специфических взаимодействий со средой, подобные конструкции являются сенсорами общей полярности среды [12], работающими по принципу смещения полосы в спектре.

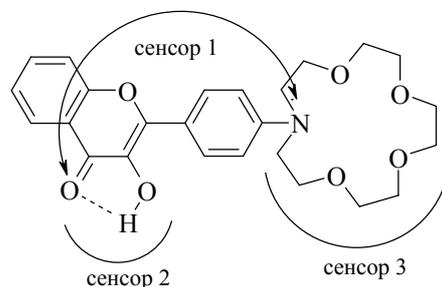


Рис. 4. Сенсорная структура молекулы 3ГФ

В тоже время карбонил обычной молекулы 3ГФ имеет одну неподеленную пару электронов, способную образовывать межмолекулярную водородную связь, этим влияя как на положение полосы в спектре эмиссии, так и на соотношение интенсивностей полос фототаутомеров. Стерическое блокирование карбонила (структуры **2a–2c**) – метод устранения влияния специфических взаимодействий со средой на спектральные свойства зонда. Таким образом, 3-гидроксихромоны без этой дополнительной модификации способны служить сенсорами полярности жидких сред и одновременно отслеживать наличие водородных связей в них.

Кроме того, конструкция молекулы 3ГФ и методы получения этих соединений позволяют установить третий сенсор на место электронодонора – диалкиламиногруппы. При установке дополнительно хелатора катионов (структуры **1e–1g**) либо основной группы соединение превращается в индикатор ионов определенной химической природы.

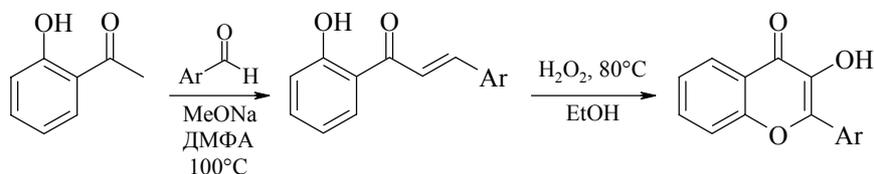
#### Учет липофильности молекулы

Все задачи для флуоресцентных зондов предусматривают их работу в среде с определенными липофильными свойствами, будь то водный раствор, цитозоль, либо клеточная мембрана. Поэтому при проектировании зонда следует всегда учитывать данный параметр среды. В противном случае процессы ассоциации, либо миграции зонда в близкие по липофильности фазы (для микрогетерогенных сред) будут препятствовать решению поставленной задачи. Учет липофильности удобно производить поэтапно. На первом этапе расчетным методом [13] подбираются заместители для достижения заданной липофильности молекулы зонда. На втором этапе, после испытаний на реальном объекте, строение зонда корректируется.

#### Синтез

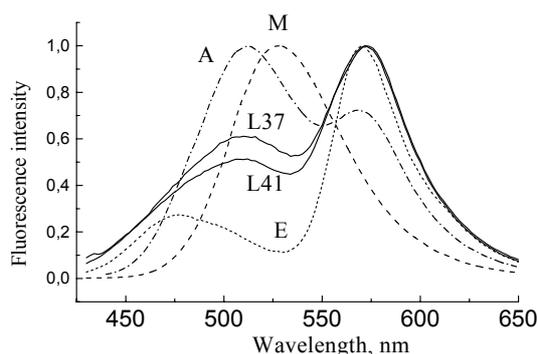
Известно несколько путей синтеза флавонолов. Каждый из них дает заниженные выходы продуктов при синтезе 3ГФ с электронодонорными заместителями в составе молекулы. Условия наиболее общего метода [14] были усовершенствованы

ваны [15], что позволило получить целевые соединения **1c**, **1h–1l** с удовлетворительными выходами и за исключительно короткое время.



### Флуоресцентные свойства

Интенсивности и позиции полос флуоресценции таутомерных форм N\* и T\* флавонолов изменяются в зависимости от полярности, протонодонорности либо вязкости их окружения (рис. 5) [3, 6, 16]. Т.е. флавонолы являются мультипараметрическими зондами, позволяющими одновременно регистрировать несколько физических параметров окружения.



**Рис. 5.** Нормализованные по ординате спектры флуоресценции 10  $\mu\text{M}$  4'-диметиламино-3-гидроксифлавона **1a** в жидких средах: А – ацетонитрил, Е – этилацетат, М – метанол, L37 и L41 – суспензии липосом (DPPC, 1 ммоль/л) соответственно при 37 и 41°C. Длина волны возбуждения – 400 нм

Проведенный анализ данных, полученных в наборе протонных и апротонных растворителей, показал, что существует возможность разделения эффектов полярности, образования водородных связей и микровязкости среды на спектры флуоресценции ЗГФ. Разработан алгоритм анализа спектральных данных.

Применение созданных зондов при изучении физико-химических явлений в мицеллах и липосомах показало их высокую эффективность [4, 6, 10, 11]. Краун-флавонол **1e** был предложен как индикатор, дающий разные спектральные эффекты при связывании с ионами щелочно-земельных металлов [5]. Созданные

соединения (**1h–1l**, **2a–2b** и др.) имеют рекордные для данного класса значения молярного коэффициента поглощения и квантового выхода флуоресценции [10, 15].

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения многоканальных флуоресцентных зондов на основе флавонолов в различных областях науки и техники. Это позволило нам начать работы по созданию зондов с увеличенным количеством каналов передачи информации на основе дифлавонолов [17, 18].

## Литература

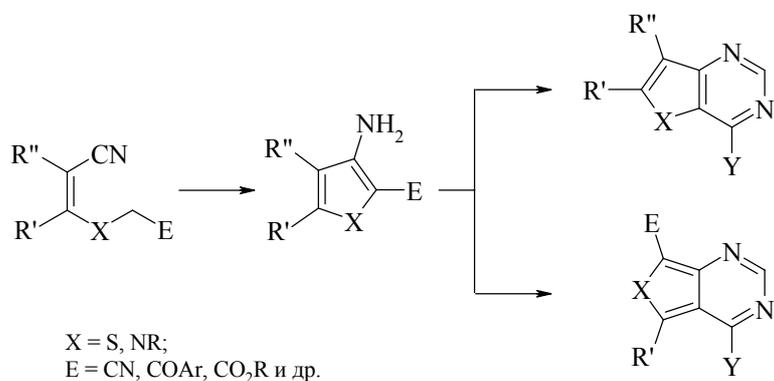
1. Haugland R.P., *Handbook of Fluorescent Probes and Research Products: Molecular Probes*, Eugen, 1998.
2. Sengupta P.K., Kasha M., *Chem. Phys. Lett.* **1979** 68 382.
3. Swiney T.C., Kelley F.D., *J. Chem. Phys.* **1993** 99 211.
4. Pivovarenko V.G., Tuganova A.V., Klymchenko A.S., Demchenko A.P., *Cell. Mol. Biol. Lett.* **1997** 2 355.
5. Roshal A.D., Grigorovich A.V., Doroshenko A.O., *et al.*, *J. Phys. Chem.* **1998** 102 5907.
6. Bondar O.P., Pivovarenko V.G., Rowe E.S., *Biochem. Biophys. Acta* **1998** 1369 119.
7. Ищенко А.А., *Строение и спектрально-люминесцентные свойства полиметиновых красителей*, Киев: Наукова думка, 1994, с. 50.
8. Chou P.-T., Martinez M.L., Clements J.H., *J. Phys. Chem.* **1993** 97 2618.
9. Klymchenko A.S., Ozturk T., Pivovarenko V.G., Demchenko A.P., *Tetrahedron Lett.* **2001** 42 7967.
10. Klymchenko A., Duportail G., Ozturk T., *et al.*, *Chem. Biol.* **2002** 9 1199.
11. Klymchenko A.S., Demchenko A.P., *Langmuir* **2002** 18/15 5637.
12. Reichardt Ch., *Chem. Rev.* **1994** 94 2319.
13. Rekker R.F., de Kort H.M., *Eur. J. Med. Chem., Chem. Therap.* **1979** 14 479.
14. Smith M.A., Neumann R.M., Webb R.A., *J. Heterocycl. Chem.* **1968** 5 425.
15. Klymchenko A.S., Ozturk T., Demchenko A.P., *Tetrahedron Lett.* **2002** 43/39 7079.
16. Nemkovich N.A., Kruchenok J.V., Rubinov A.N., *et al.*, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2001** 139 53.
17. Falkovskaia E., Pivovarenko V.G., del Valle J.C., *Chem. Phys. Lett.* **2002** 352 415.
18. Pivovarenko V.G., Jozwiak L., Blazejowski J., *Eur. J. Org. Chem.* **2002** 3979.

## Пиримидиновая циклизация на основе 3-аминопроизводных тиофена и пиррола

Рындина С.А., Кадушкин А.В., Граник В.Г.

Государственный Научный Центр по антибиотикам (ГНЦА)  
117105, Москва, ул. Нагатинская, 3а

К числу наилучших препаративных методов получения конденсированных пиримидинов относятся те, в которых в качестве исходных веществ используются *орто*-функционально замещенные аминопроизводные.



Наиболее удобным методом получения производных 3-аминопиррола и тиофена является циклизация Торпа–Циглера. Целью настоящего доклада явилось обобщение наших исследований по изучению различных методов построения пиримидинового кольца на основе полученных по этой реакции производных 3-аминопирролов и тиофенов.

Доклад сделан по материалам обзора, полный текст которого опубликован: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 437.

## Синтез кислородсодержащих гетероциклов из терпеноидов на алюмосиликатных катализаторах

Салахутдинов Н.Ф.

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
Отдел химии природных и биологически активных соединений  
630090, Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 9*

Одним из бурно развивающихся в последнее время методов воздействия на реакционную способность химических соединений является использование "организованной среды" при проведении реакций. Возможным методом создания гетерогенной "организованной среды" является адсорбция субстрата и реагента на поверхность или поры алюмосиликатного катализатора (цеолиты, глины). Этот подход позволяет путем создания пространственных затруднений в определенных частях молекулы или придания молекуле конформационной жесткости резко изменить селективность процесса. Кроме того, адсорбция органических субстратов на твердых катализаторах часто меняет активационные барьеры многих превращений, что в случае молекул с разнообразной реакционной способностью позволяет направлять реакцию по ранее неизвестному, часто удивительному, пути.

Настоящая работа посвящена изучению влияния "организованной среды" на реакции терпеноидов с карбонильными соединениями, в результате которых в одну стадию получают достаточно сложные кислородсодержащие гетероциклы.

При взаимодействии типичного диена – мирцена **1** с типичным диенофилом – кротоновым альдегидом **4a** на глине асканит–бентонит вместо стандартного аддукта реакции Дильса–Альдера образуется бициклический эфир **5** [1]. Необычность этого превращения заключается в том, что несмотря на наличие в молекуле триена **1** сопряженных двойных связей, он реагирует несопряженными, а  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный альдегид реагирует не по двойной связи, как обычно, а по карбонильной группе. Анализ возможных механизмов этого превращения показал, что промежуточной частицей должно быть соединение с *n*-ментановым остовом. Действительно и дипентен **2**, и терпинолен **3** вступают в реакцию с альдегидом **4a**, давая тот же бициклический эфир **5**. Реакция носит общий характер – во взаимодействие с дипентеном вступают как алифатические, так и ароматические альдегиды с образованием соответствующих бициклических эфиров (схема 1).

Если взаимодействие дипентена **2** с *n*-оксибензальдегидом **4g** приводит к эфиру **11**, то реакция с его *o*-окси-изомером – салициловым альдегидом не останавливается на стадии образования бициклического эфира, а идет дальше, вовлекая в реакцию гидроксильную группу, с образованием соединения с ксантеновым остовом, сочлененным с тетрагидропирановым кольцом **12** [2] (схема 2).

Схема 1

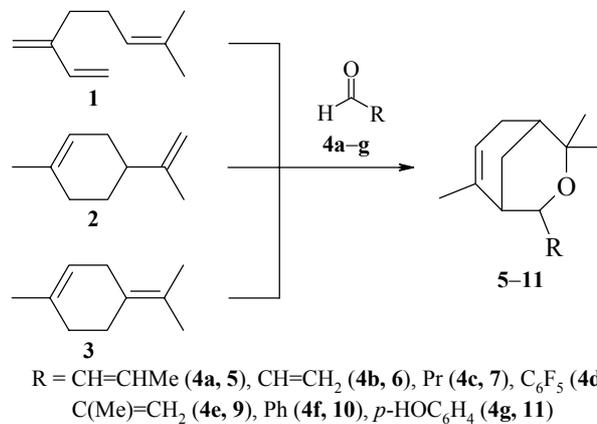
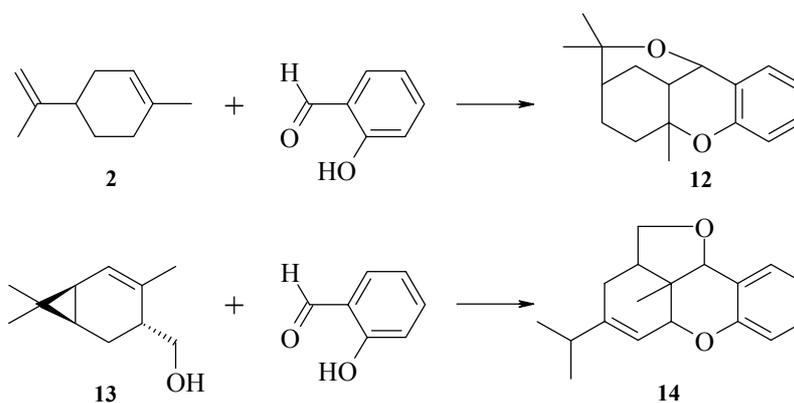
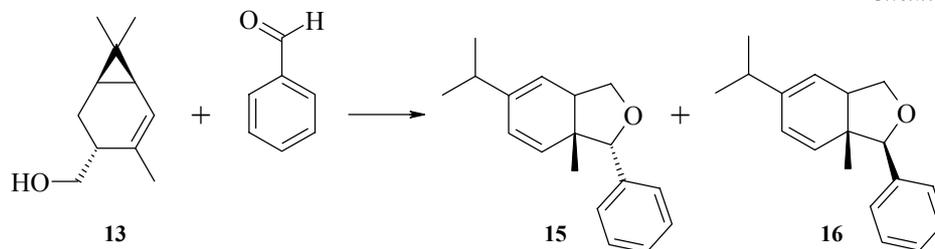


Схема 2



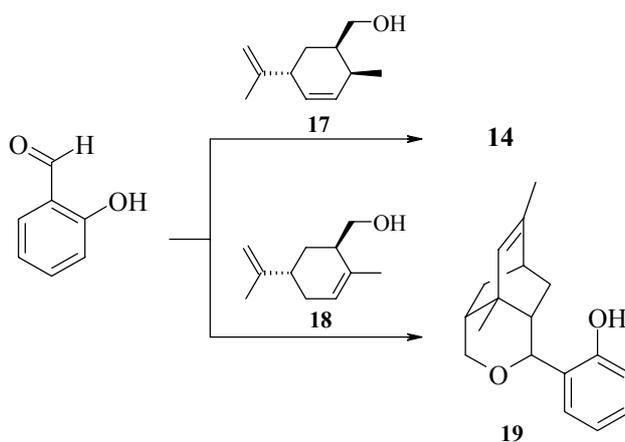
При взаимодействии вальтерола **13** с салициловым альдегидом также образуется продукт с ксантеновым остовом, но сочлененным с тетрагидрофурановым кольцом **14**, что свидетельствует, видимо, о различных механизмах этих процессов [3]. Хорошо согласуется с предложенным механизмом и образование соединений **15** и **16** при взаимодействии вальтерола **13** с бензальдегидом (схема 3).

Схема 3



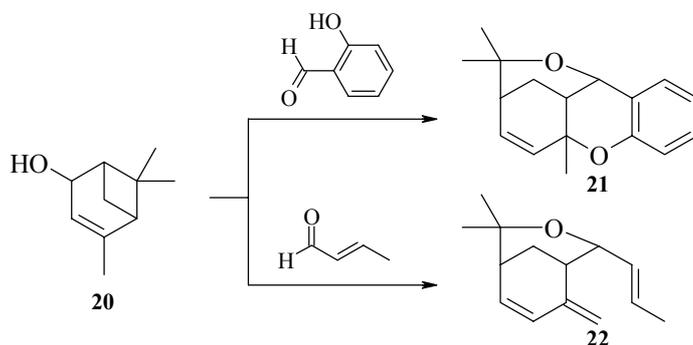
Интересные результаты были получены при взаимодействии двух изомерных по положению двойной связи гидроксиолефинов – 6-гидроксиметилизолимонена **17** и 6-гидроксиметиллимонена **18** с салициловым альдегидом (схема 4). Если из первого образуется уже известное нам соединение **14** – ксантовый остов, сочлененный с тетрагидропирановым кольцом, то из второго образуется совершенно иной продукт с [2,2,2]-бициклооктановым остовом **19**.

Схема 4



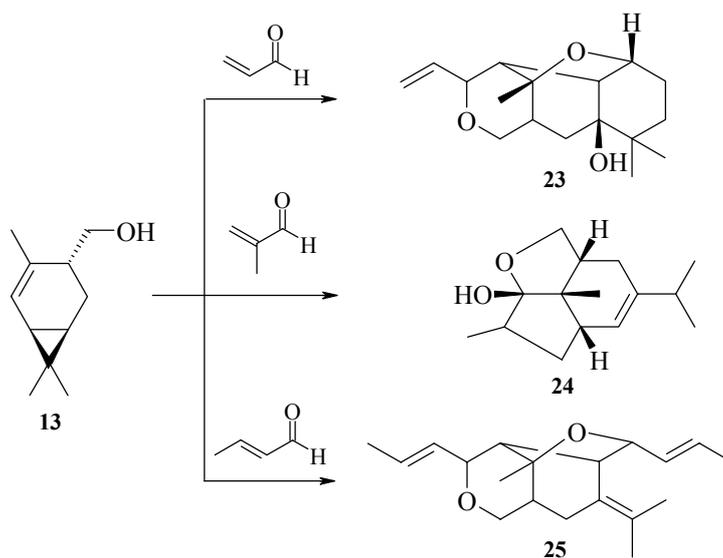
Выше было показано, что при взаимодействии диенов (дипентен) с салициловым альдегидом образуются соединения с ксантовым остовом, сочлененным с тетрагидропирановым кольцом, а при взаимодействии гидроксиолефинов (вальтерол) с этим же реагентом – соединения с ксантовым остовом, но сочлененные с тетрагидрофурановым кольцом. Но, оказывается, на путь превращения оказывает влияние не только наличие или отсутствие гидроксильной группы, но и строение остова субстрата. Так при взаимодействии гидроксиолефина с пинановым остовом – *транс*-вербенола **20** с салициловым альдегидом образуется соединение **21** с тетрагидропирановым кольцом. Спирт **20** с кротоновым альдегидом образует бициклический эфир **22** [4] (схема 5).

Схема 5



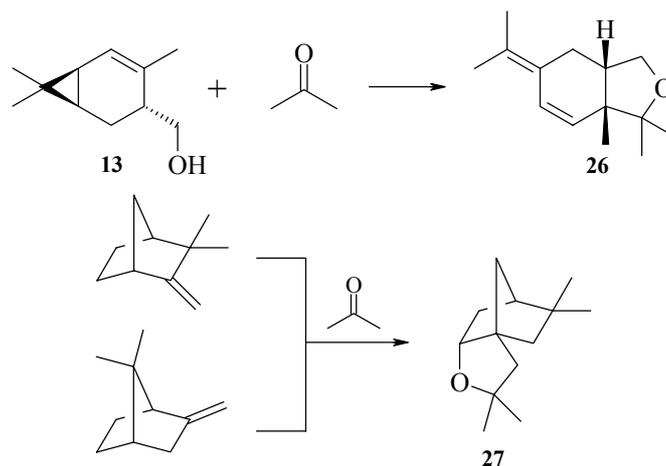
Интересные соединения были получены при взаимодействии вальтерола **13** с алифатическими альдегидами – акролеином,  $\alpha$ -метилакролеином, кротоновым альдегидом [5] (**23**, **24** и **25**, соответственно, схема 6).

Схема 6



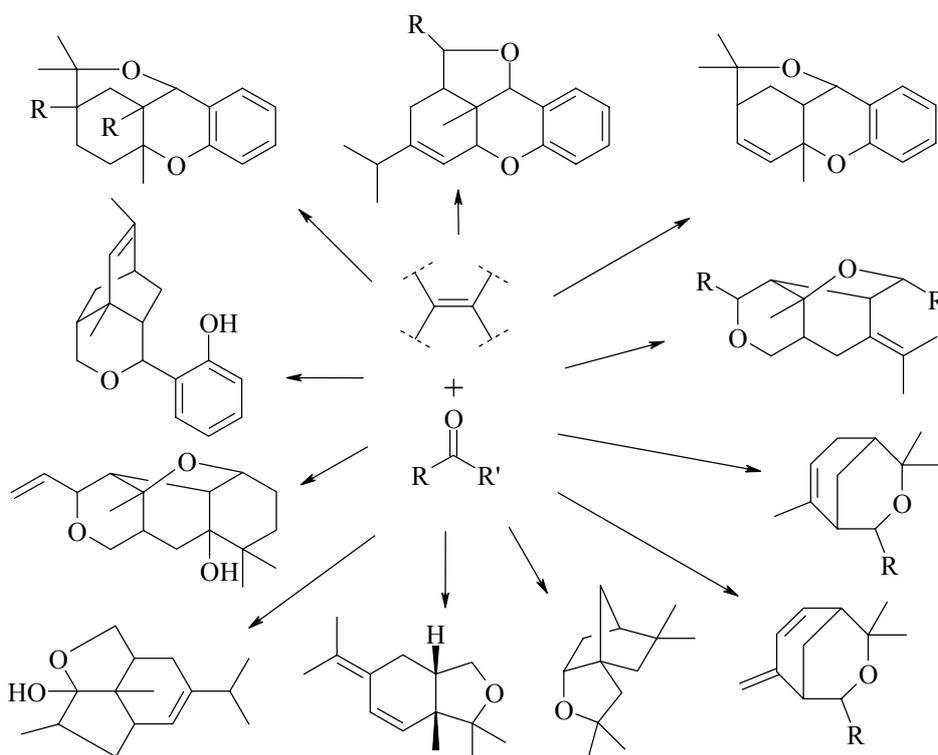
Все предложенные схемы не исключают возможности того, что в подобные превращения можно вовлечь и кетоны. Однако нам удалось обнаружить лишь несколько реакций терпеноидов с ацетоном в результате которых были получены кислородсодержащие гетероциклы. Так при взаимодействии вальтерола с ацетоном образуется бициклический эфир **26**, а реакции камфена и фенхена с ацетоном приводят к одному и тому же продукту **27** [6] (схема 7).

Схема 7



В заключение можно отметить, что в классической органической химии примеры взаимодействия двух таких реакционноспособных классов соединений как олефины и карбонильные соединения обычно ограничиваются реакцией Принса и еновым синтезом. Использование алюмосиликатных катализаторов в этом случае приводит к серьезному расширению синтетических возможностей этих реагентов (схема 8).

Схема 8



### Литература

1. Волчо К.П., Татарова Л.Е., Корчагина Д.В. и др., *ЖОХ* **1993** 29 2198.
2. Волчо К.П., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф., Бархаш В.А., *ЖОХ* **1996** 32 470.
3. Волчо К.П., Корчагина Д.В., Гатиллов Ю.В. и др., *ЖОХ* **1997** 33 666.
4. Ильина И.В., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф., Бархаш В.А., *ЖОХ* **1999** 35 491.
5. Ильина И.В., Волчо К.П., Корчагина Д.В. и др., *ЖОХ* **1999** 35 699.
6. Фоменко В.В., Волчо К.П., Корчагина Д.В. и др., *ЖОХ* **2002** 38 392.

## Новые замещенные производные конденсированных пиримидинов

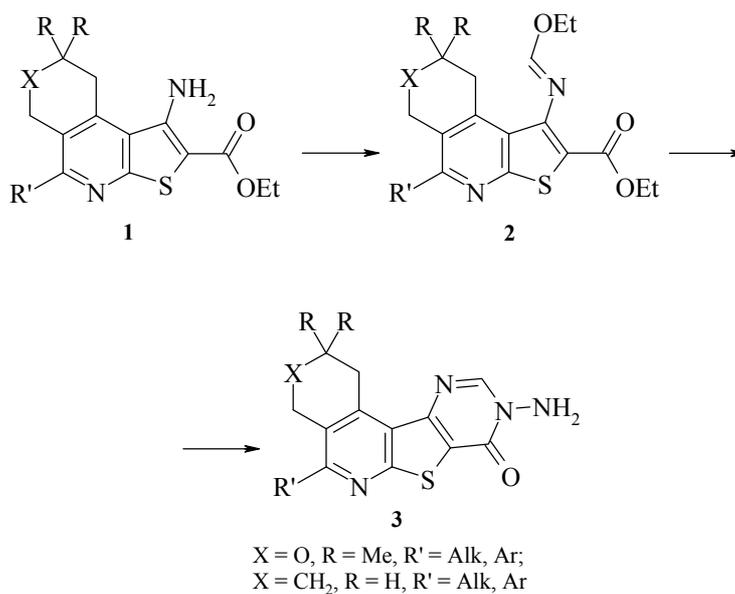
Сиракян С.Н., Пароникян Е.Г., Норавян А.С.

Институт тонкой органической химии НАН Республики Армения  
375014, Ереван, пр. Азатутяна, 26

Настоящая работа является целенаправленным продолжением наших работ в области синтеза конденсированных пиримидинов [1–3]. Нами разработаны новые методы получения ди- и тризамещенных конденсированных пиримидинов.

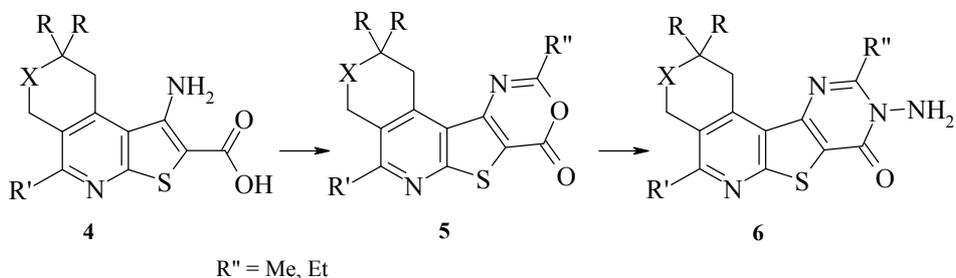
Первый метод основан на реакции аминоэфиров **1** с ортомуравьиным эфиром (схема 1) с последующей циклизацией этоксиметилен производных **2** с гидразингидратом.

Схема 1



С другой стороны, при кипячении аминокислот **4** с уксусным или пропионовым ангидридом образуются тиено[3,2-*d*]оксазины **5** (схема 2), при взаимодействии которых с гидразингидратом образуются тиенопиримидиноны **6**.

Схема 2



Аминогруппа в соединениях **1** достаточно инертна, не реагирует с хлорангидридами кислот и только с бензоилтиоцианатом образует тиоуреиды **7**, из которых при действии оснований получены пиримидинтионы **8** (схема 3), являющиеся полифункциональными синтонами.

Схема 3

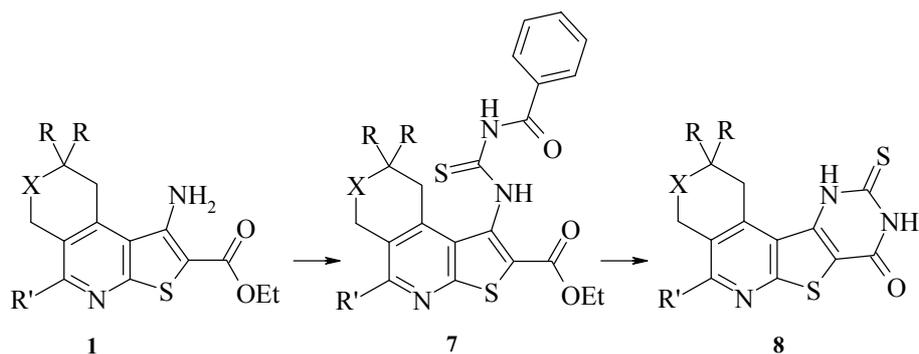
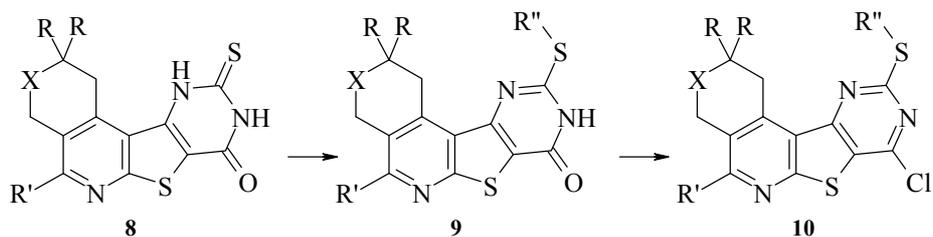


Схема 4

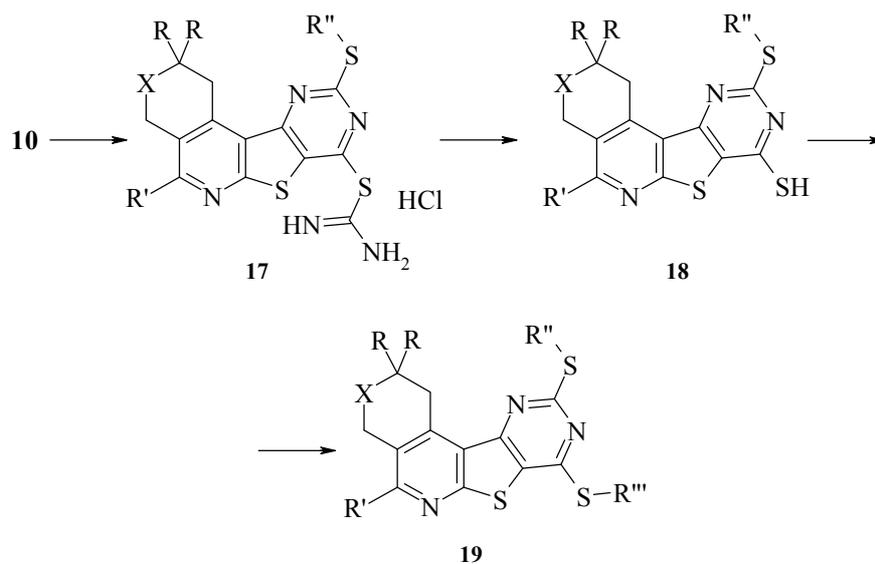


Так, они легко алкилируются галоидными алкилами с образованием алкилмеркаптопроизводных **9** (схема 4), хлорирование которых  $\text{POCl}_3$  привело к хлорпроизводным **10**. Последние взаимодействием с аминами и алкоголями превращены в соответствующие amino- **11** и алкоксипроизводные **12** (схема 5).



Хлорпиримидины **10** под действием тиомочевины через изотиуриониевую соль **17** (схема 7) превращены в тиопроизводные **18** с последующим алкилированием до диалкилмеркаптопроизводных **19**.

Схема 7



### Литература

1. Пароникян Е.Г., *Автореф. дисс. д-ра хим. наук*, Ереван: ИТОХ, 1997.
2. Сиракян С.Н., *Автореф. дисс. канд. хим. наук*, Ереван: ИТОХ, 1991.
3. Сиракян С.Н., Пароникян Е.Г., Норавян А.С., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 1, с. 527.

## Реакции 4*H*-пиранов с электрофилами и превращения полученных продуктов

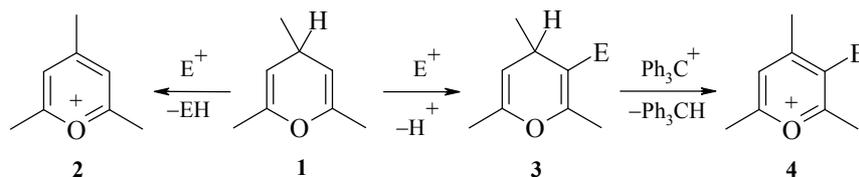
Суздалев К.Ф.

НИИ физической и органической химии Ростовского госуниверситета  
344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2

### Введение

Одним из основных и характерных свойств 4*H*-пиранов является их превращение в соли пирилия. С другой стороны, 4*H*-пираны имеют структуру циклических виниловых эфиров и *a priori* могут вступать в реакции электрофильного замещения (схема 1).

Схема 1



Однако, если реакция окисления 4*H*-пирана **1** в катион **2** хорошо изучена и служит методом синтеза солей пирилия [1], то электрофильное замещение с образованием нового 4*H*-пирана **3** практически не исследовано. Это произошло видимо потому, что считалось, что любой электрофил будет окислять 4*H*-пиран **1** в термодинамически стабильную соль **2**.

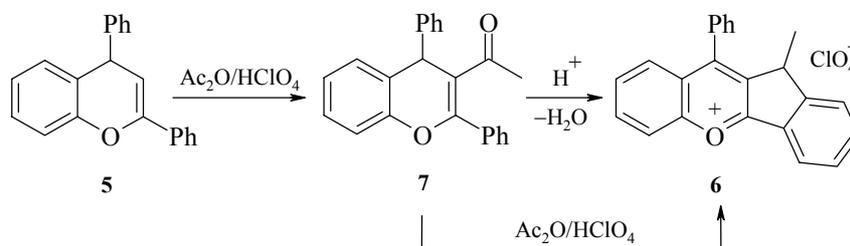
Целью данной работы является изучение возможности прямого введения функциональных групп в пирановый цикл и исследование свойств продуктов **3**, в частности их превращения в новые соли пирилия **4**.

Физические методы исследования указывают на наличие высокой электронной плотности на С=С-связи 4*H*-пиранов. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н химсдвиг олефинового протона находится в области 5.25–5.35 м.д., что выше, чем для обычных алкенов. В ИК спектрах полоса валентных колебаний С=С-связи сильная и находится у бензопиранов в области 1660–1700 см<sup>-1</sup>. Согласно этим данным 4*H*-пираны должны реагировать с электрофилами по двойной связи, что и наблюдается.

### Ацилирование

Традиционно смесь As<sub>2</sub>O и HClO<sub>4</sub> используется для окисления 4*H*-пиранов **1** в соли **2**. Нами найдена реакция, в которой образование соли типа **2** не наблюдается. 2,4-Дифенил-4*H*-хромен **5** превращается в этих условиях в перхлорат **6** (схема 2).

Схема 2

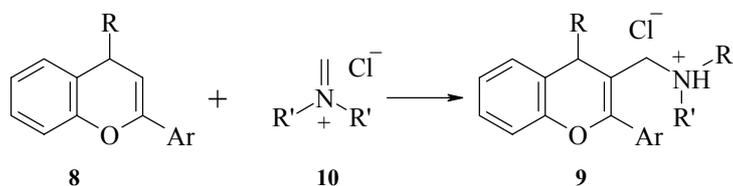


Образование соли **6** объясняется первоначальным ацилированием хромена по С=C-связи и последующей циклизацией по фенильному заместителю в положении 2. Строение продукта **6** было подтверждено физическими методами и окончательно доказано встречным синтезом [2]. 3-Ацетилхромен **7** был выделен из реакционной смеси и превращен в соль **6**, что подтверждает предложенную схему реакции.

### Аминоалкилирование

Показано, что в условиях реакции Манниха 4*H*-хромены **8** вовсе не окисляются в соли пирилия, а образуют продукты электрофильного замещения по положению 3 гетерокольца **9** (схема 3).

Схема 3

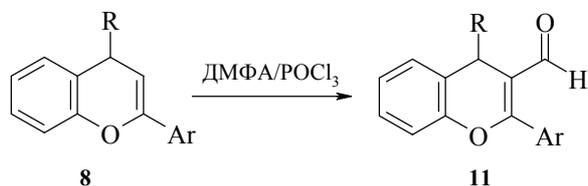


В реакцию вводятся синтезированные заранее иминиевые соли **10**. Образуются сразу гидрохлориды аминов **9**, что важно для получения водорастворимых лекарственных форм. Среди производных этого класса найдены вещества с антидепрессивной [3] и нейролептической [4] активностью.

### Формилирование

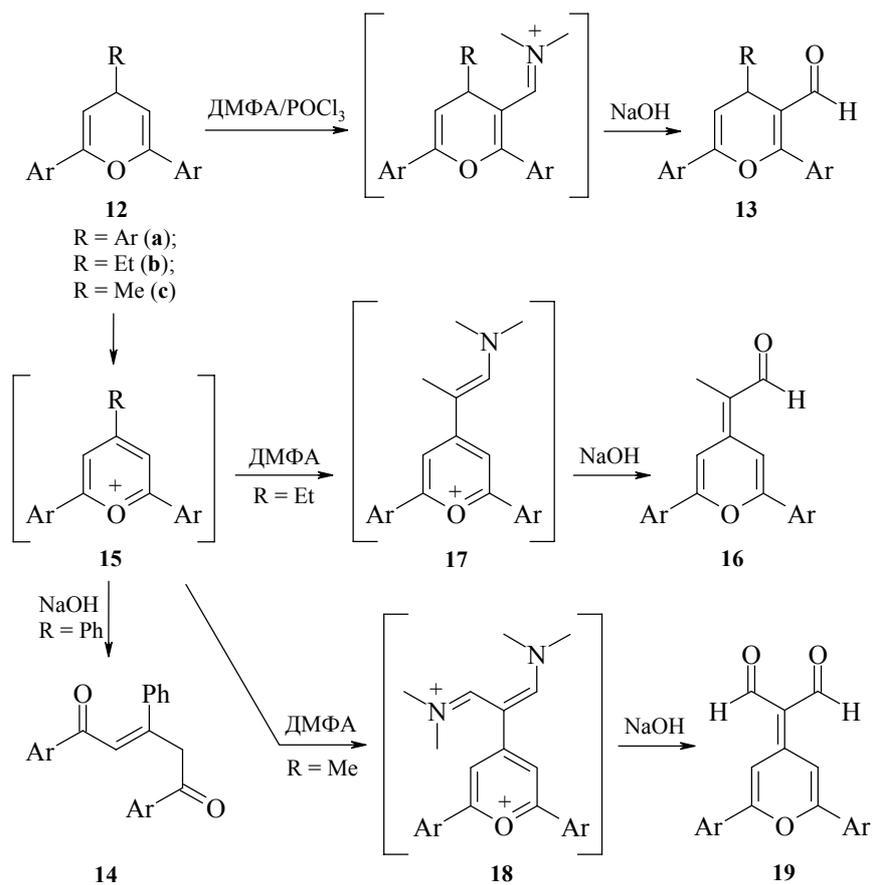
В условиях реакции Вильсмайера 4*H*-хромены **8** с высоким выходом формилируются в положение 3 с образованием альдегидов **11** [5] (схема 4).

Схема 4



4*H*-Пираны **12**, как и хромены **8**, образуют альдегиды **13**, однако, в этом случае, окисление в пирилевию соль наблюдается как побочный процесс. В зависимости от вида заместителя R, после гидролиза реакционной смеси щелочью, образуются различные побочные продукты (схема 5).

Схема 5



Из 2,4,6-триарил-4*H*-пиранов **12a** наряду с альдегидом **13a** получают дикетоны **14**, соответствующие гидролизу солей пирилия **15** [6]. Из 4-этилзамещенных солей **12b** в качестве побочных продуктов образуются альдегиды **16**, соответствующие взаимодействию этильной группы с избытком ДМФА через интермедиат **17**. Наконец, метильная группа пирана **12c** дважды формилируется в условиях реакции. Гидролиз интермедиата **18** приводит к описанному диальдегиду **19** [7]. Необходимо отметить, что выход побочных продуктов **14**, **16** и **19** не превышает в каждой реакции 10%, а выделение альдегидов **13** не представляет препаративных трудностей. Для получения аналитически чистых образцов достаточно двух перекристаллизаций.

### Свойства 3-формил-4*H*-хроменов и пиранов

Альдегиды **11**, как и 3-ацетилхромен **7**, под действием смеси  $\text{HClO}_4$  и  $\text{As}_2\text{O}$  не дают ожидаемых солей 3-формилбензопирилия типа **4**, а образуют перхлораты инденобензопирилия **20**, строение которых доказано встречным синтезом [5]. В остальных альдегиды вступают в типичные реакции, показанные на схеме 6: образуют продукты восстановительного аминирования **21**, азометины **22** и **23**, продукты конденсации с метиленактивными соединениями **24–27**, халконы **28** и спирты **29**. Реакции конденсации *b–h* проведены при кипячении в BuOH в присутствии ацетата пиперидина.

3-Формил-4*H*-пираны **13** как и их бензоаналоги проявляют типичные для альдегидов свойства, показанные на схеме 7.

Продукты конденсации **30–33** получены при кипячении в BuOH в присутствии ацетата пиперидина; халкон **34** – в присутствии бутилата натрия. Наиболее важным в этом ряду является синтез ранее неизвестных солей 3-формилпирилия **35** [8], обладающих рядом интересных свойств.

### Свойства солей 3-формилпирилия

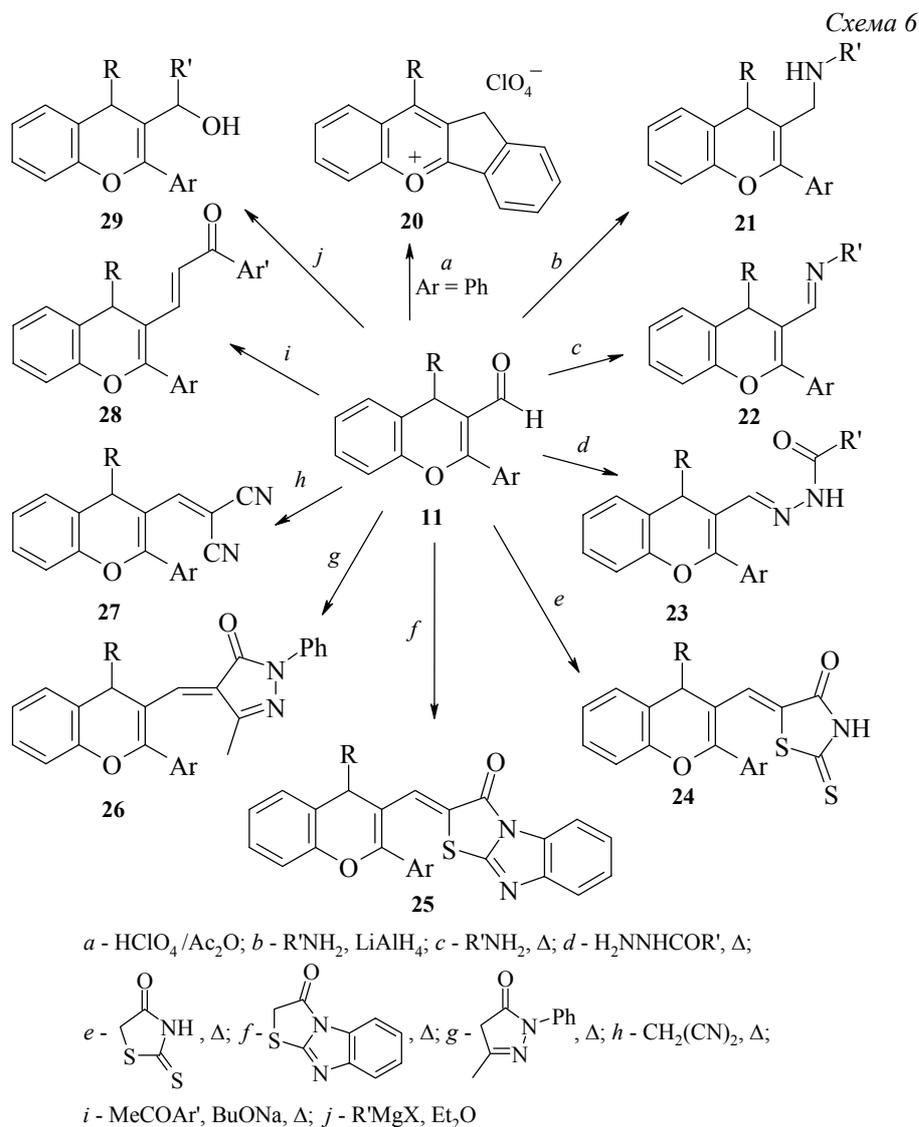
Перхлораты 3-формилпирилия **35** могут вступать в реакции с электрофильными частицами, образуя ацетали **36** и ацилалы **37** в присутствии  $\text{HClO}_4$  (схема 8).

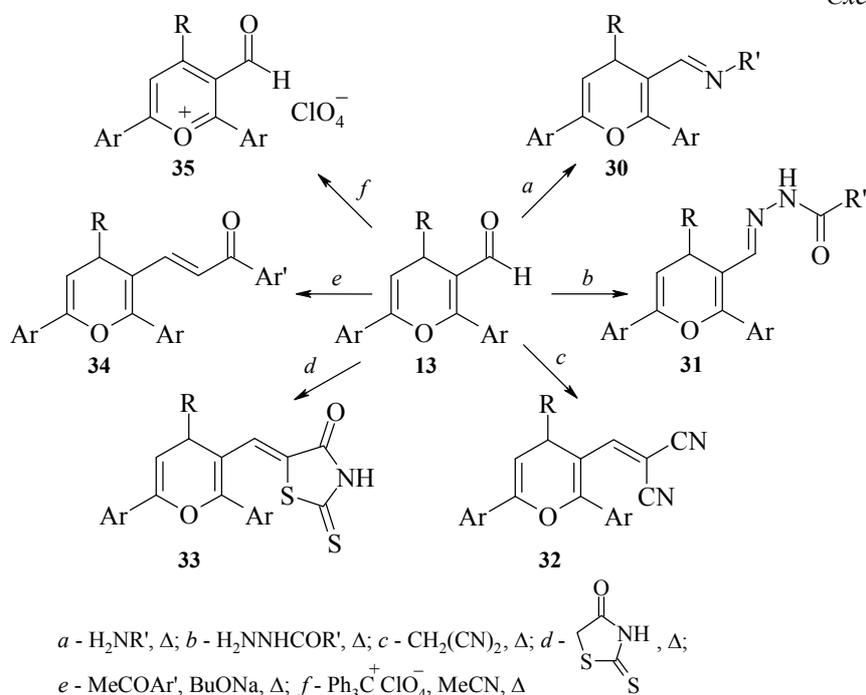
В реакциях 2,4,6-триарилзамещенных солей **35a** с нуклеофилами образуются продукты рециклизации пирилиевого катиона. Причем реакция идет региоспецифично – по положению 2 катиона, что позволяет с высоким выходом получить гетероциклические альдегиды **38** и **39**. Если бы реакция шла по положению 6, могли бы образоваться изомерные 3-бензоил производные **40** и **41**, что не наблюдается. Региоспецифичность объясняется электроноакцепторным влиянием альдегидной группы, которая увеличивает положительный заряд во втором положении катиона **35**.

Необычная для гетероциклических катионов химия наблюдается у солей 4-алкил-3-формилпирилия **35b, c**, что обусловлено появлением еще одного активного центра – реакционноспособной алкильной группы (схема 9). Например, не идет типичная для пирилиевых солей рециклизация в пиридин под действием аммиака. Под влиянием электроноакцепторной альдегидной группы протоны ал-

кильного заместителя становятся настолько кислыми, что атака положения 2 пирилевого катиона не наблюдается: 4-этилзамещенная соль **35c** депротонируется в псевдооснование **42**.

В отсутствие  $\text{HClO}_4$  4-этилзамещенная соль **35c** особым образом реагирует с ортомуравьиным эфиром с образованием бициклического соединения **43**. Его формирование можно объяснить первоначальной конденсацией по алкильной группе и дальнейшим внутримолекулярным алкилированием карбонильного атома кислорода. Последующий 1,3-сдвиг этоксигруппы в интермедиате **44** приводит к регенерации термодинамически стабильного пирилевого катиона **43** (схема 10).





Бициклическое соединение **43** в реакции с избытком ацетата аммония образует смесь изомерных 2,7-нафтиридинов **45** и **46** (схема 11).

Образование "аномального" продукта **46** наряду с ожидаемым **45** объясняется наличием интермедиата с двумя раскрытыми циклами и вращением вокруг связи C(3)–C(4) в этом промежуточном соединении. Присвоение полученным изомерам формул **45** или **46** было невозможно сделать на основании ЯМР и масс-спектров из-за отсутствия в них характерных для какой-либо структуры различий. Отнесение структур было сделано путем выделения продукта взаимодействия синтона **43** с одним молем аммиака **47** и его циклизации в изомер **45**. Синтез изомерного нафтиридина **46** из вещества **47** невозможен.

Взаимодействие вещества **43** с сильными кислотами позволило синтезировать новую гетероциклическую систему – дикатион пирилио[3,4-*c*]пирилия **48**. При снятии спектра ЯМР вещества **43** в концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  наблюдается суперпозиция спектров дикатиона **48a** и этилового спирта.

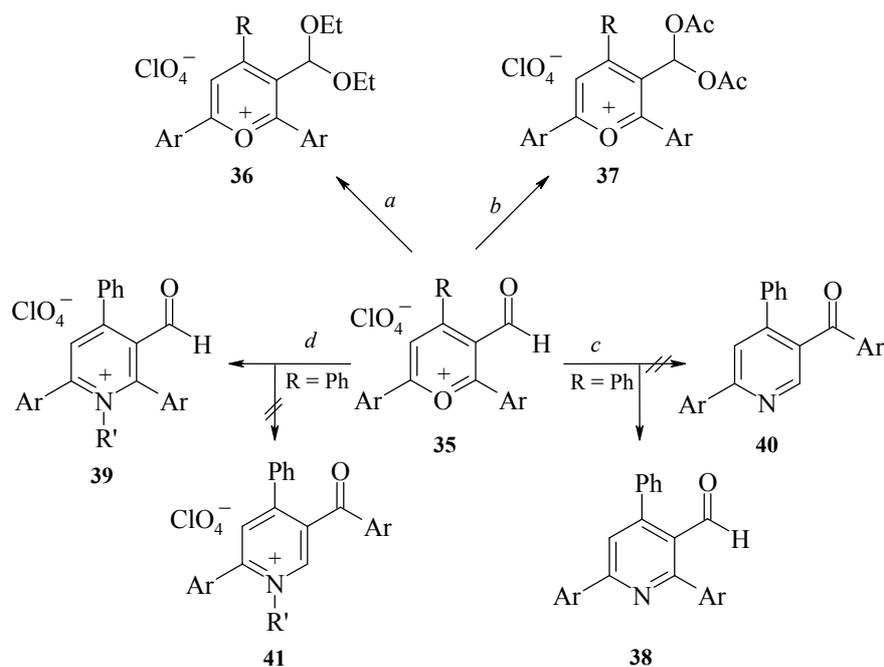
*bis*-Гексахлорантимонат дикатиона **48b** был выделен при реакции вещества **43c**  $\text{HCl}$  и  $\text{SbCl}_5$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в виде кристаллического вещества темно-красного цвета.

### Перегруппировка 3-формил-4-аллил-4H-пирана

Легкость образования второго кольца при внутримолекулярном алкилировании альдегидной группы (схема 10) побудило нас исследовать межмолекулярное алки-

лирование карбонила соединения **49** "магическим метилом" – метилтрифторметан-сульфонатом – с целью пристройки карбоцикла к пирановому кольцу (схема 12).

Схема 8



35–37: R = Ph (a), Me (b), Et (c)

a - CH(OEt)<sub>3</sub>, HClO<sub>4</sub>; b - Ac<sub>2</sub>O/HClO<sub>4</sub>; c - NH<sub>4</sub>OAc, AcOH; d - R'NH<sub>2</sub>, AcOH

Схема 9

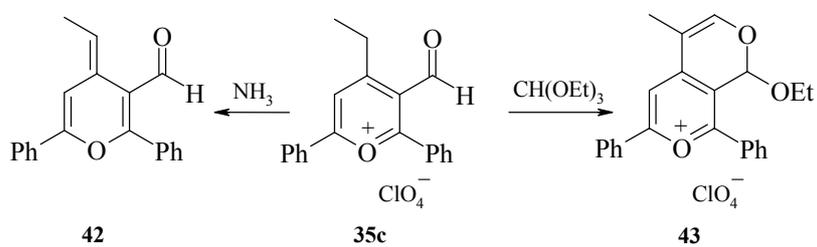


Схема 10

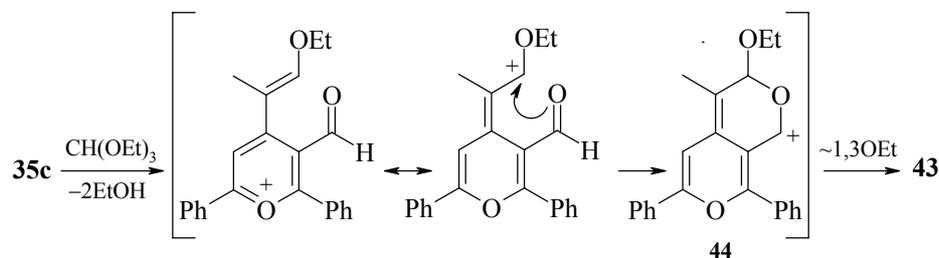
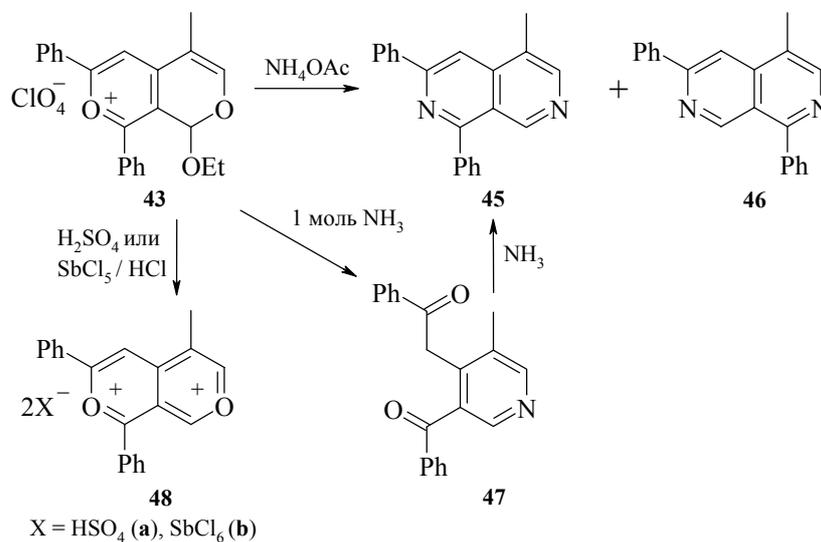


Схема 11



Однако, вместо ожидаемой бициклической соли **50**, был выделен трифторметилсульфонат **51**, соответствующий 1,3-аллильной миграции в интермедиате **52** по типу перегруппировки Коупа. Движущей силой перегруппировки, протекающей необратимо и в мягких условиях, является ароматизация интермедиата **52** в катион пирилия **51**. Для идентификации соль **51** была превращена в пиридин **53**.

Обнаруженная перегруппировка, строго говоря, не может быть классифицирована как Коуповская, поскольку, хотя и происходит 3,3-сигматропный сдвиг, она осуществляется в заряженной системе и в ней участвуют  $\pi$ -электроны пиранового кольца.

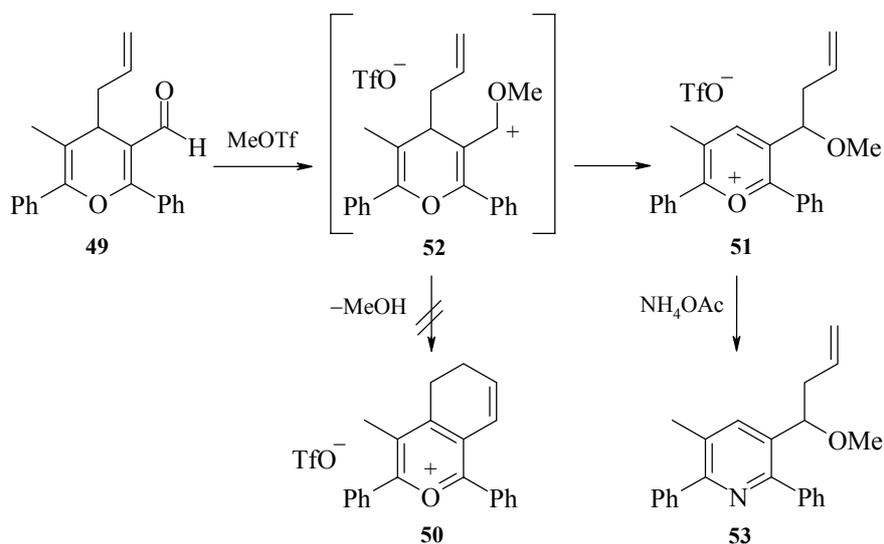
## Выводы

- Осуществлены неизвестные ранее электрофильные реакции *4H*-пиранов.
- Впервые применен принцип чередования электрофильных реакций *4H*-пиранов

и нуклеофильных реакций солей пирилия, полученных из модифицированных пиранов.

- Синтезированы новые полифункциональные синтоны – соли 3-формилпирилия.
- 3-Формилпираны реагируют с нуклеофилами по альдегидной группе, а 3-формилпирилиевые соли, полученные из этих пиранов, – по гетерокольцу. Это позволяет направлять реагент в различные положения одного и того же углеродного скелета системы пиран–соль пирилия.
- Синтезирована новая гетероциклическая система – дикатион пирилио[3,4-*c*]-пирилия.
- Обнаружена новая 3,3-сигматропная перегруппировка 3-формил-4-аллил-4*H*-пирана.
- Осуществлены неизвестные ранее электрофильные реакции 4*H*-пиранов.
- Впервые применен принцип чередования электрофильных реакций 4*H*-пиранов и нуклеофильных реакций солей пирилия, полученных из модифицированных пиранов.
- Синтезированы новые полифункциональные синтоны – соли 3-формилпирилия.
- 3-Формилпираны реагируют с нуклеофилами по альдегидной группе, а 3-формилпирилиевые соли, полученные из этих пиранов, – по гетерокольцу. Это позволяет направлять реагент в различные положения одного и того же углеродного скелета системы пиран–соль пирилия.
- Синтезирована новая гетероциклическая система – дикатион пирилио[3,4-*c*]-пирилия.
- Обнаружена новая 3,3-сигматропная перегруппировка 3-формил-4-аллил-4*H*-пирана.

Схема 12



## Литература

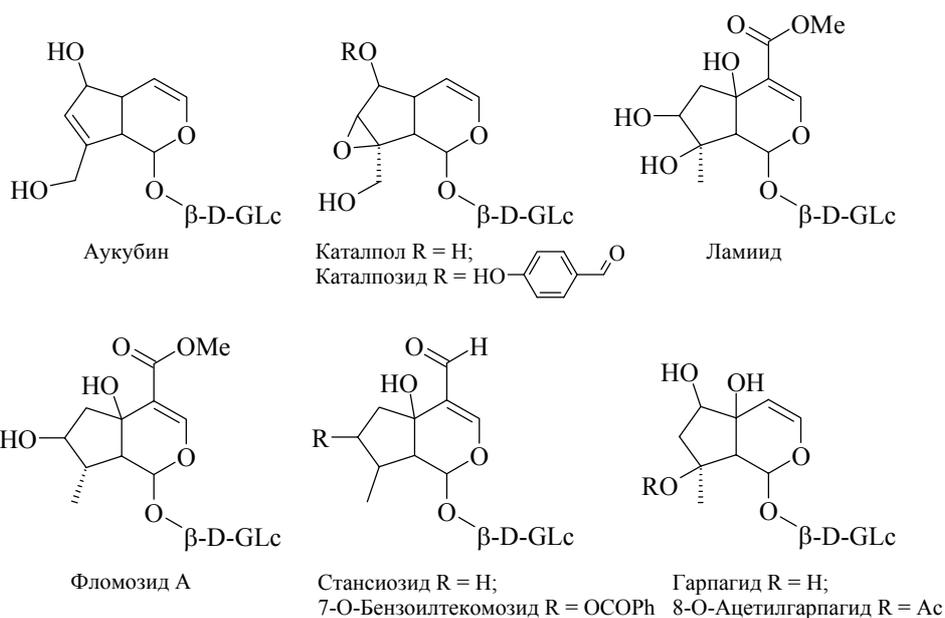
1. Дрыгина О.В., Гарновский А.Д., *ХТС* **1983** (8) 1011.
2. Суздалев К.Ф., Коблик А.В., *ХТС* **1990** (2) 1042.
3. Коблик А.В., Барчан И.А., Макляков Ю.С., Суздалев К.Ф. и др., А. с. СССР 1 517 319, 1989.
4. Макляков Ю.С., Вилков Г.А., Коблик А.В., Суздалев К.Ф. и др., А. с. СССР 1 503 261, 1989.
5. Коблик А.В., Суздалев К.Ф., *ЖОрХ* **1989** 25 (1) 171.
6. Коблик А.В., Суздалев К.Ф., *ЖОрХ* **1989** 25 (6) 1342.
7. Reynolds G.A., Van Allan J.A., *J. Org. Chem.* **1969** 34 2736.
8. Суздалев К.Ф., Коблик А.В., *ХТС* **1990** (5) 603.

## Иридоидные гликозиды, взаимосвязь структуры и защитного действия на функциональное состояние печени в условиях ее токсического поражения. Перспективы использования в медицине

Сыров В.Н., Хушбакова З.А., Набиев А.Н., Саатов З.

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз  
700170, Ташкент, пр. Х. Абдуллаева, 77

Среди флоры центрально-азиатского региона обнаружено большое количество иридоидоносных экземпляров. Мы изучали иридоидные гликозиды: аукубин, выделенный из *Lagotis integrifolia* (Willd.) Schischk [1]; каталпол и каталпозид, выделенные из *Catalpa bignonioides* Walt. [2]; 7-О-бензоилтекомозид и стансиозид, выделенные из *Incarvillea Olgaе* Rgl. [1, 3]; ламиид и фломозид А, выделенные из *Phlomis Regelii* M. Pop. и *Phlomis thapsoides* Bge. [4, 5], гарпагид и 8-О-ацетилгарпагид [6], выделенные из *Scrophularia leucoclada* Bge.



Установлено, что для этих соединений характерно седативное, противовоспалительное, противомикробное, мочегонное действие. Однако наибольший интерес исследованные иридоидные гликозиды вызвали в качестве средств, способных противостоять негативному воздействию на печень гепатотоксичных ксенобиотиков. Особенно четко это выявлялось при оценке их влияния по одной из наиболее

специфических функций печени – интенсивности секреции желчи в условиях острого токсического гепатита, вызванного селективным гепатотоксином Д-галактозамином (400 мг/кг, внутривнутрибрюшинно). Иридоиды в данном случае вводили орально в дозе 50 мг/кг в течение предшествующих 6 дней, а затем также в день введения токсиканта. Через сутки животных (мыши-самцы, 18–20 г) брали в опыт. Под гексеналовым наркозом (70 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) им производили бескровный разрез передней стенки живота, перевязывали общий желчный проток у места его вхождения в 12-перстную кишку и в таком состоянии мышей оставляли на 30 минут. Затем перевязывали общий желчный проток выше пузыря. Желчный пузырь отсекали и взвешивали до и после удаления его содержимого. Разница в массе (мг) наполненного и опорожненного желчного пузыря указывала на количество желчи, выделившейся за определенный промежуток времени (Литвинчук М.Д., Яворский О.Г., 1975) [7]. В результате эксперимента было установлено, что у контрольных мышей количество пузырной желчи составляло только  $12.4 \pm 0.4$  мг (против  $29.2 \pm 0.8$  мг у интактных). При введении аукубина токсическое воздействие Д-галактозамина практически не сказалось угнетением холереза. Количество пузырной желчи у мышей было только на 6.2 % ниже, чем у интактных животных ( $p > 0.05$ ). Эффект каталпола и каталпозид, имеющих вместо двойной связи между 7 и 8 углеродными атомами эпоксидный цикл, не достигал уровня интактного контроля и был слабее, чем при введении аукубина на 29.9 и 42.3% ( $p < 0.05$ ). При сравнении между собой биологического эффекта двух последних соединений видно, что каталпозид, характеризующийся наличием при С(6) не ОН-группы, как у каталпола, а  $C_6H_5CO$ -заместителя заметно уступал ему по активности. Более выраженное желчегонное действие, чем аукубин, проявили ламиид и фломозид А (количество пузырной желчи у животных под их влиянием было больше, чем в контроле, на 175 и 227%,  $p < 0.001$ ). При этом значения интактного контроля "перекрывались" на 17.1 и 39.0% ( $p < 0.05$ ). Столь выраженное увеличение желчегонной активности ламиида и фломозид А, по-видимому, обусловлено наличием в их структуре, в отличие от аукубина, карбметоксильной группы при С(4) агликоновой части молекулы и перемещением оксифункции от 6 к 7 углеродному атому. Наибольшую же активность проявлял стансиозид (желчегонный эффект по отношению к контролю составлял 274%,  $p < 0.001$ ). Для этого соединения характерно наличие при С(4) альдегидной группы и полное отсутствие ОН-групп при 6-ом и 7-ом углеродных атомах. Близкое к нему по строению соединение – 7-О-бензоилтекомозид (производное текомозид, у которого ОН-группа при С(7) представлена  $C_6H_5CO$ -заместителем) значительно уступал ему по активности (просматривается аналогия с каталполом и каталпозидом). Кроме этого следует отметить, что наиболее активные соединения изученного ряда: ламиид, фломозид А и стансиозид характеризовались отсутствием двойной связи между С(7) и С(8), а также наличием гидроксильной и метоксильной функцией соответственно при С(5) и С(8). Однако, наличие последних скорее всего не имеет решающего самостоятельного значения для проявления тестируемой активности, так как гарпагид и 8-О-ацетил-гарпагид, имеющие эти функциональные группы, но характеризующиеся отсутствием карбметоксильной или альдегидной групп при С(4) не отличались высокой активностью в данном тесте. Их желчегонное действие было близко к эффекту аукубина (количество пузырной желчи составляло  $26.2 \pm 0.4$  и

29.4 ± 0.3 мг). Тем не менее, с практической точки зрения, следует отметить, что в случае совместного введения двух последних иридоидов животным желчегонный эффект возрастал до уровня самых активных индивидуальных соединений этого ряда (количество пузырной желчи у мышей достигало 44.6 ± 0.6 мг). Недавно из *Ajuga turkestanica* (Rgl.) Brig – растения, широко используемого в последние годы для промышленного получения экидистероидов [8], выделен (гарпагид и 8-О-ацетилгарпагид) суммарный иридоидный препарат. Этот суммарный иридоидный препарат (условно названный ирихолом) был более подробно изучен в опытах на крысах с острым и хроническим гепатитом, вызванным четыреххлористым углеродом и гелиотрином, а также при воспроизведении лекарственных гепатитов введением субтоксических доз тетрациклина, индометацина и парацетамола. Во всех случаях ирихол эффективно устранял индуцирующее влияние токсикантов на цитолиз гепатоцитов, процессы перекисного окисления липидов, угнетающее воздействие на пластические процессы в пораженном органе. Под его влиянием активизировалось функциональное состояние монооксигеназной системы гепатоцитов, восстанавливался синтез желчных кислот, обмен билирубина и экскреция холестерина. Ирихол по гепатозащитному и желчегонному действию не уступал легалону и таначехолу.

Проведенные исследования открывают реальные возможности поиска высокоактивных иридоидов и их практического использования в качестве конкурентоспособных лекарственных средств для нормализующего влияния на нарушенные метаболически-функциональные показатели состояния печени при ее поражениях различной этиологии.

## Литература

1. Максудов М.С., Умарова Р.У., Ташходжаев Б. и др., *Хим. прир. соед.* **1995** (1) 61.
2. Максудов М.С., Умарова Р.У., Саатов З., *Хим. прир. соед.* **1995** (5) 753.
3. Максудов М.С., Фасхутдинов М.Ф., Умарова Р.У., Саатов З., *Хим. прир. соед.* **1995** (5) 751.
4. Максудов М.С., Максимов Е.С., Умарова Р.У. и др., *Хим. прир. соед.* **1996** (1) 46.
5. Максудов М.С., Максимов Е.С., Умарова Р.У. и др., *Хим. прир. соед.* **1995** (2) 243.
6. Максудов М.С., Саатов З., Абдуллаев Н.Д., *Хим. прир. соед.* **1996** (2) 240.
7. Литвинчук М.Д., Яворский О.Г., *Фармакология и токсикология* **1975** (1) 110.
8. Маматханов А.У., Сыров В.Н., Саатов З. и др., *Кимё ва фармация (Узб.)* **1996** (2) 25.

## **Синтез, химические свойства и биологическая активность бензотиено[2,3-с]пиридинов и бензофуоро[2,3-с]пиридинов**

Толкунов С.В.

*Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко  
НАН Украины  
83114, Донецк, ул. Р. Люксембург, 70*

Бензотиено[2,3-с]- и бензофуоро[2,3-с]пиридины интересны тем, что, являясь S- и O-изостерами β-карболинов, также обладают высокой биологической активностью. В нашей лаборатории разработан общий метод аннелирования пирилевого цикла к бензотиофену и бензофурану. Реакции рециклизации солей бензотиено[2,3-с]- и бензофуоро[2,3-с]пиридия в соответствующие пиридиновые основания имеют достаточно широкие возможности варьирования заместителей как в пиридиновой, так и в карбоциклической частях молекулы.

В докладе, базирующемся на собственных результатах автора с сотрудниками, обобщены данные по синтезу, превращениям и фармакологическому изучению замещенных бензотиено[2,3-с]- и бензофуоро[2,3-с]пиридинов.

Исследованы нитрование, ацилирование, бромирование, аминирование в ряду бензотиено[2,3-с]- и бензофуоро[2,3-с]пиридинов. Проведены реакции Бекмана и Шмидта с их оксопроизводными. Введение легко трансформируемых групп в пиридиновое ядро и в карбоциклическую часть молекулы позволило синтезировать новые производные бензотиено[2,3-с]- и бензофуоро[2,3-с]пиридинов, имеющие интересные фармакологические свойства.

Восстановление четвертичных солей бензотиено[2,3-с]- и бензофуоро[2,3-с]пиридинов боргидридом натрия привело к серии 1,2-дигидро и 1,2,3,4-тетрагидропроизводных.

Широкий спектр биологической активности бензотиено[2,3-с]- и бензофуоро[2,3-с]пиридинов, а также непрекращающиеся публикации, посвященные исследованиям биологических свойств этих соединений, свидетельствует о перспективности поиска лекарственных препаратов в их ряду.

*Доклад сделан по материалам обзора, полный текст которого опубликован: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 444.*

## Фармакологические свойства циклических сульфонов различных структурных типов

Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Шульц Э.Э., Лазарева Д.Н.

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 9

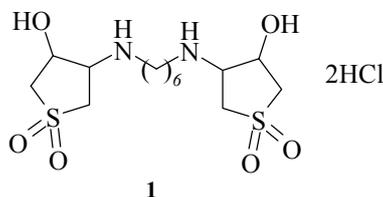
До недавнего времени используемые в клинике препараты, содержащие структурный фрагмент сульфонового типа, ограничивались преимущественно производными 4,4-диаминодифенилсульфона. Среди этих соединений получили широкое применение противолепрозные и противопаразитарные препараты [1, 2].

Около 30 лет назад начался активный поиск лекарственных препаратов сульфоновой природы. Результатом исследований явилось обнаружение среди сульфонов биологически активных веществ (БАВ) самого разнообразного действия. К числу особо удачных находок следует отнести один из модификантов противоракового препарата таксола [3] и бициклические сульфоны типа дорзоламида – ингибиторы карбоангидразы – получившие применение в терапии глаукомы [4]. К исследованию фармакологических свойств циклических сульфонов производных сульфолана авторы приступили в начале 80-х годов.

В качестве первого результата, в частности, было показано, что производные сульфолана можно характеризовать как новый класс высокоактивных малотоксичных антифлогистиков [5–7]. Характерной особенностью многих из них оказалось проявление антиульцерогенного действия [8].

Примечательной особенностью производных сульфолана является очень низкая токсичность и отсутствие побочных эффектов, которыми обладают известные препараты соответствующего действия. Огромное преимущество производных сульфолана состоит в их дешевизне, простоте технологии получения, опирающейся на крупнотоннажные продукты нефтехимии.

Темой настоящего сообщения являются некоторые итоги изучения фармакологических свойств производных сульфолана более сложных структурных типов. Одним из перспективных препаратов, на наш взгляд, является бисульфан – бис-N,N-(4-гидроксигексаметилендиамин S,S-диокситиоланил).



Бисульфан является перспективным антифлогистиком, по противовоспалительной активности превосходящий активность бруфена, вольтарена, бутадиона.

ЕД<sub>50</sub> противовоспалительного действия бисульфана составляет 27 мг/кг, что соответствует 1/260 от ЛД<sub>50</sub>. Терапевтический индекс равен 259.2. Терапевтический индекс бисульфана превышает индекс вольтарена в 5.4 раза, бруфена – в 17.3, бутадiona – в 39.2, а индометацина – в 83.6 раза.

Этот эффект подтвержден на 10 моделях экспериментального воспаления: серотонинового, гистаминового, брадикининового, трипсинового, формалинового, коалинового, альбуминового, карагенинового, по Селье и адьювантного артрита.

Бисульфан обладает жаропонижающим и анальгетическим свойствами, стимулирует репаративную регенерацию ткани, проявляет противовоспалительную активность.

Механизм противовоспалительного действия бисульфана реализуется с опосредованным влиянием через надпочечники.

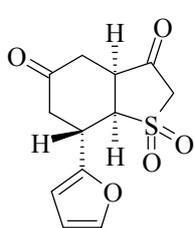
Бисульфан не кумулирует, не оказывает токсического действия на ЦНС, сердечно-сосудистую систему, не вызывает тератогенного и эмбриотоксического эффекта, задерживает развитие аллергического воспаления, не проявляет кожно-раздражающий эффект, не оказывает действия на первичный иммунный ответ, не обладает мутагенными свойствами. Бисульфан предупреждает развитие спонтанных опухолей у крыс и мышей и не обладает канцерогенным действием.

При изучении фармакокинетики радиоизотопным методом, путем включения метки <sup>3</sup>H установлены следующие фармакокинетические параметры:

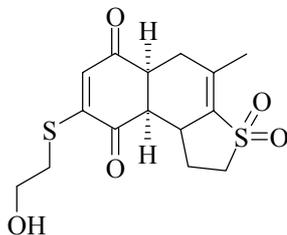
- максимальная концентрация в сыворотке крови C<sub>max</sub> = 18.6 мкг/мл;
- время достижения максимальной концентрации в крови t<sub>max</sub> = 2.25 ч;
- время полувыведения T<sub>1/2</sub> = 5.0 ч из крови;
- максимальная концентрация во внутренних органах (селезенке, почках, печени, тимусе и мышцах) C<sub>max</sub> = 12.3–29.0 мкг/мл;
- время достижения максимальной концентрации в органах t<sub>max</sub> = 6–8 ч;
- среднее время нахождения бисульфана в организме (MRT) = 13.35 ч.

За 24 часа 90% бисульфана выводится с мочой, через 48 часов обнаруживаются только следовые количества. Полученные данные подтверждают показанную ранее фармакологическую эффективность и низкую токсичность бисульфана [9].

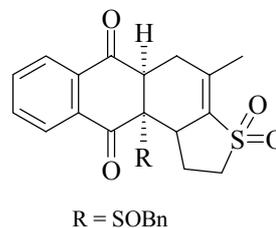
Обратившись к изучению фармакологических свойств би-, три-, тетрациклических сульфонов, мы пришли к выводу о перспективности их в качестве психотропных веществ. Было изучено 20 производных.



2

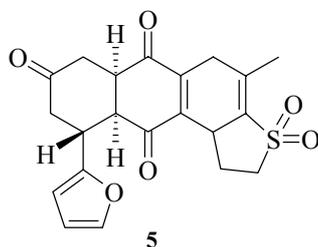


3



R = SOBn

4



Бициклический дикетосульфон **2** является высокоактивным антидепрессантом, по спектру действия и дозе аналогичным amitriptилину и мелипрамину, при этом он в 10 раз менее токсичен, чем эти препараты.

Вторая группа соединений представлена производными 1,4-нафтохинона [10, 11]. Одно из них **3** показало себя как антидепрессант с сильным стимулирующим действием, увеличивая продолжительность фенаминовой стереотипии в 2 раза, проявляя антагонизм к эффектам гексенала и хлоралгидрата, сильно стимулируя двигательную активность и реактивность и животных.

Тетрациклические производные 9,10-антрахинона по всем тестам характеризуются как анксиолитик типа седуксена, отличаясь существенно меньшей токсичностью.

Один из них, сульфоносульфоксид **4** по всем тестам (снижению двигательной активности, потенцирование снотворных препаратов, снижению реактивности, агрессивности, подавлению фенаминовой стереотипии), идентичен седуксену, но его токсичность в 14 раз ниже. Наш вывод о принадлежности соединения **4** к классу анксиолитиков подтверждается обнаружением у них противовоспалительной, противоязвенной и анальгетической активности. Этот факт согласуется с тем, что седуксен и родственные транквило-седативные препараты обладают антиульцерогенной активностью [12].

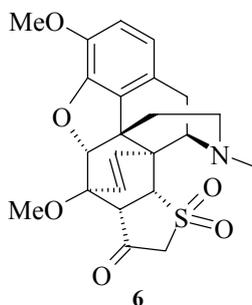
Соединение **5** роднит с сульфоносульфоксидом **4** характер расположения кислородсодержащих лигандов. Таким лигандом в молекуле **5** является фурановый цикл, с которым можно связать стимуляцию ориентировочных реакций, потенцирование фенаминовой стереотипии, усиление седативного эффекта и действия резерпина (резерпиновая гипотермия). В отличие от действия вещества **4** эмоциональное состояние животных после введения фурилсульфона **5** характеризуется повышением их реактивности и агрессивности. Соединение **5** в пять раз менее токсично седуксена  $LD_{50} = 2500$  мг/кг (мыши перорально).

Выявлен новый класс безазотистых психотропных веществ, имеющих строение би-, три-, тетрациклических сульфонов, включающих структурный фрагмент сульфолана [13].

Синтетические исследования в области производных морфинана, активно развиваемые на протяжении последних 20 лет, имеют конечной целью создание препаратов анальгетического действия, свободных от известных недостатков морфина и других опиоидов. Такие успехи на этом пути, как синтез антагонистов морфина типа налоксона или бупренорфина, общеизвестны.

Наши работы отличались той особенностью, что впервые была поставлена задача синтеза и исследования фармакологической активности производных морфинана, содержащих дополнительные циклические фрагменты. К предмету обсуж-

дения следует отнести продукты превращений тебаина, среди которых обнаружены перспективные анальгетики, не уступающие по активности морфину [14–16].



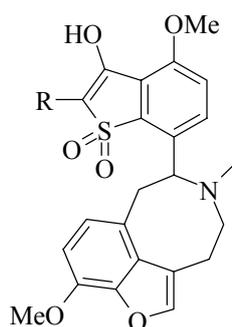
Так, соединение **6** проявляет активность, аналогичную эффекту морфина, но не имеет побочных действий, характерных для наркотических анальгетиков. Кроме того, оно проявляет максимальный эффект через 4–5 часов, который наблюдается в течение 12 часов. При одновременном введении с морфином усиливает действие последнего, проявляя тем самым синергический эффект.

Установлено, что при введении в вену кроликам в виде растворов в твине **6** в дозе  $ED_{50} = 1.45$  мг/кг и в три раза больших дозах, частота и амплитуда дыхания не изменялись. Не было также обнаружено влияние на тонус бронхов и частоту сердечных сокращений в опытах на кошках и кроликах.

В отличие от сульфона **6**, морфин в дозе  $ED_{50}$  вызывает повышение тонуса бронхов и снижение частоты сердечных сокращений на 11–15%.

Двухстадийное превращение тебаина позволяет получить соединения, заинтересовавшее нас структурной аналогией с апоморфином и другими производными фенилэтиламина, являющимися блокаторами обратного захвата дофамина [17].

Вещества **7**, **8** показали себя перспективными в качестве антидепрессантов со стимулирующим эффектом, превосходящим эффект мелипрамина с существенно меньшей токсичностью  $LD_{50} = 2000$  мг/кг (мыши, перорально).



**7** R = H;  
**8** R = PhNHNH

Антидепрессантное действие проявляется в стимуляции двигательной активности, фенаминовой стереотипии и токсичности фенамина апоморфиновой стереотипии, повышении эмоционального статуса и агрессивности. Но в то же время, эти производные проявляют анальгетическую активность.

Как видно из вышеизложенного синтез циклических сульфонов является перспективным направлением поиска новых перспективных фармакологических веществ.

## Литература

1. Negwer M., *Organisch-Chemische Arzneimittel und ihre Synonyma*, Berlin: Akademie-Verlag, 1978, vol. 1, p. 333.
2. Rao K., Charles E., Sharma S., *Angew. Chem.* **1994** 33 (1) 15.
3. Hartman G., Halczenko W., Smith R., *J. Med. Chem.* **1992** 35 (21) 3822.
4. Nicolaou K., Dai W., Grey R., *Angew. Chem.* **1994** 33 (1) 15.
5. Толстикова Г.А., Флехтер Б.В., Лазарева Д.Н., *Хим.-фарм. журн.* **1978** (12) 33.
6. Флехтер Б.В., *Автореф. дисс. канд. хим. наук*, Уфа: ИХ, 1982.
7. Камалова Э.Г., *Автореф. дисс. канд. мед. наук*, Казань: КГМИ, 1979.
8. Толстикова Г.А., Шульц Э.Э., Толстикова Т.Г. и др., Патент РФ 2 176 247, 2001.
9. Чикаева И.Г., *Автореф. дисс. канд. биол. наук*, Ленинград: ЛГСГИ, 1985.
10. Шульц Э.Э., *Автореф. дисс. канд. хим. наук*, Уфа: ИХ, 1985.
11. Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Попов В.Г., *Докл. АН СССР* **1991** 320 (1) 242.
12. Толстикова Т.Г., Давыдова В.А., Шульц Э.Э., *Хим.-фарм. журн.* **1990** 7 27.
13. Shults E.E., Tolstikov G.A., Tolstikova T.G., *et al.*, *XV EFMC Int. Symp.*, Edinburgh (Scotland), 1998, p. 159.
14. Tolstikova T.G., Davydova V.A., Lazareva D.N., *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* **1990** 183 (6) 2336.
15. Толстикова Г.А., Шульц Э.Э., Толстикова Т.Г. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1992** (11–12) 39.
16. Толстикова Т.Г., Лазарева Д.Н., Толстикова Г.А., *Докл. АН* **1995** 343 (3) 414.
17. Толстикова Г.А., Шульц Э.Э., Толстикова Т.Г. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1993** (12) 20.

## Синтез новых кислородфосфорсодержащих гетероциклических соединений

Тришин Ю.Г.<sup>1</sup>, Коновалова И.В.<sup>2</sup>, Бурнаева Л.А.<sup>2</sup>,  
Наместников В.И.<sup>1</sup>, Бурангулова Р.Н.<sup>2</sup>, Ерофеева М.Р.<sup>1</sup>,  
Мингазова Б.Ф.<sup>2</sup>, Воробьев М.В.<sup>1</sup>, Докучаева И.С.<sup>2</sup>,  
Литвинов И.А.<sup>3</sup>, Бельский В.К.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный технологический университет растительных полимеров

198095, Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, 4

<sup>2</sup>Казанский государственный университет

420008, Казань, ул. Кремлевская, 18

<sup>3</sup>Институт органической и физической химии

им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН

420083, Казань, ул. Арбузова, 8

<sup>4</sup>ГНЦ РФ НИФХИ им. Л.Я. Карпова

103064, Москва, ул. Воронцово поле, 10

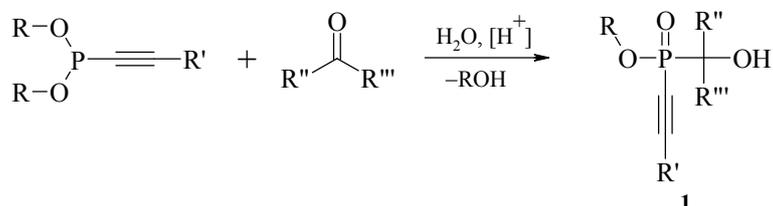
На основе представлений о двухстадийном циклоприсоединении  $\alpha,\beta$ -непредельных производных Р(III) к реагентам, содержащим в 1,3- или 1,2-положениях одновременно электрофильный и нуклеофильный реакционные центры [1], нами разработаны методы синтеза новых кислородфосфорсодержащих гетероциклических соединений, которые представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества.

Особенно плодотворными для синтеза таких гетероциклов оказались реакции  $\alpha,\beta$ -ацетиленовых производных Р(III) с карбонильными и  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями.

### 1. Взаимодействие $\alpha,\beta$ -ацетиленовых производных Р(III) с неактивированными карбонильными соединениями

В отсутствие протонодоноров диалкиловые эфиры  $\alpha,\beta$ -ацетиленовых фосфонистых кислот не взаимодействуют с альдегидами и кетонами, что связано, очевидно, с отсутствием условий для стабилизации промежуточно возникающего бетаина  $R^+-C-O^-$ . В то же время в присутствии воды диалкиловые эфиры  $\alpha,\beta$ -алкинилфосфонистых кислот медленно реагируют с ароматическими альдегидами и циклогексаном с образованием *O*-алкил(алкинил)( $\alpha$ -гидроксиалкил)фосфинатов **1** (схема 1). Взаимодействие существенно ускоряется в присутствии каталитических количеств серной кислоты.

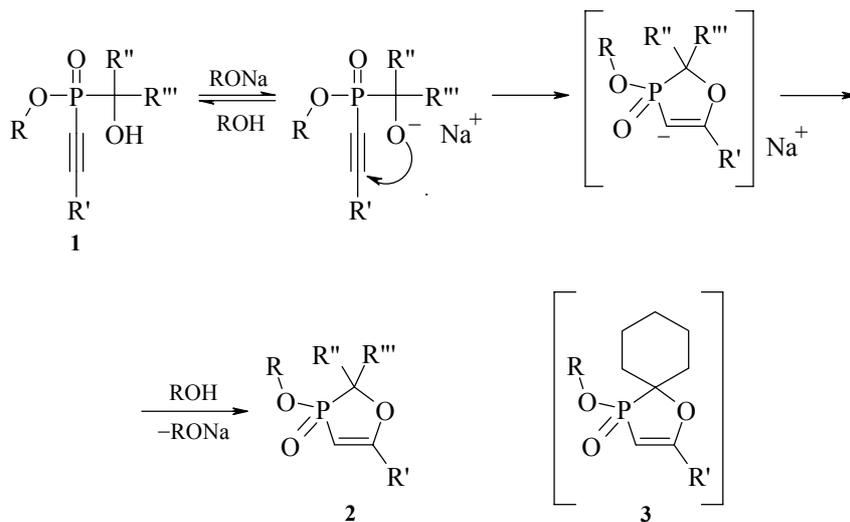
Схема 1



R = Alk; R' = H, Alk, Ph; R'' = Ar; R''' = H; R''+R''' = циклогексил

Возможного процесса циклизации непредельных фосфинатов **1** в исследованных условиях не происходит. Однако под действием алкоголятов натрия, увеличивающих нуклеофильность атома кислорода гидроксильной группы, фосфинаты **1** циклизуются в замещенные  $\Delta^4$ -1,3 $\lambda^5$ -оксафосфолены **2** или 1-окса-4-фосфоспиро-[4,5]дека-2-ены **3** ( $\delta_p$  58–62 м.д.). На примере 5-*tert*-бутил-3-этокси-2-*n*-фторфенил-3-оксо- $\Delta^4$ -1,3 $\lambda^5$ -оксафосфолена с помощью РСА показано, что гетероцикл этих соединений имеет практически плоское строение [2] (схема 2).

Схема 2



## 2. Взаимодействие $\alpha,\beta$ -ацетиленовых производных P(III) с активированными карбонильными соединениями

Реакции диалкил(алкинил)фосфонитов с карбонильными соединениями, активированными электроноакцепторными группами, в отличие от обычных альдегидов и

кетонов протекают в мягких условиях, характеризуются высокими скоростями и, как правило, сопровождаются изомеризацией промежуточно образующихся биполярных ионов  $P^+-C-O^-$  в биполярные ионы  $P^+-O-C^-$  [3].

В соответствии с приведенной ниже схемой 3 взаимодействие начинается, вероятно, с нуклеофильной атаки атома Р на углерод карбонильной группы. Возникающий при этом биполярный ион  $P^+-C-O^-$  **A** в результате перегруппировки (типа фосфонат-фосфатной) превращается в бетаин  $P^+-O-C^-$  **B**, дальнейшая судьба которого зависит от структурных особенностей реагентов и условий реакций. Превращения **B** в стабильные конечные продукты осуществляются по трем направлениям:

1) бетаин присоединяет вторую молекулу карбонильного соединения, образуя диоксафосфоланы **4** (реакции с эфирами пировиноградной кислоты или с бензоилцианидом при низких температурах);

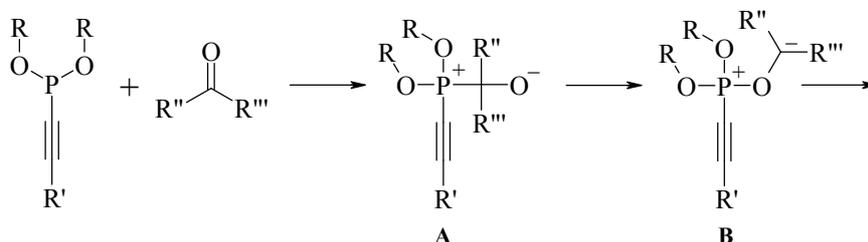
2) миграция R на карбанионный центр бетаина (дезалкилирование алкоксильного радикала), связанного с фосфором, с образованием фосфонатов **5** (реакции с эфирами пировиноградной кислоты при низких температурах);

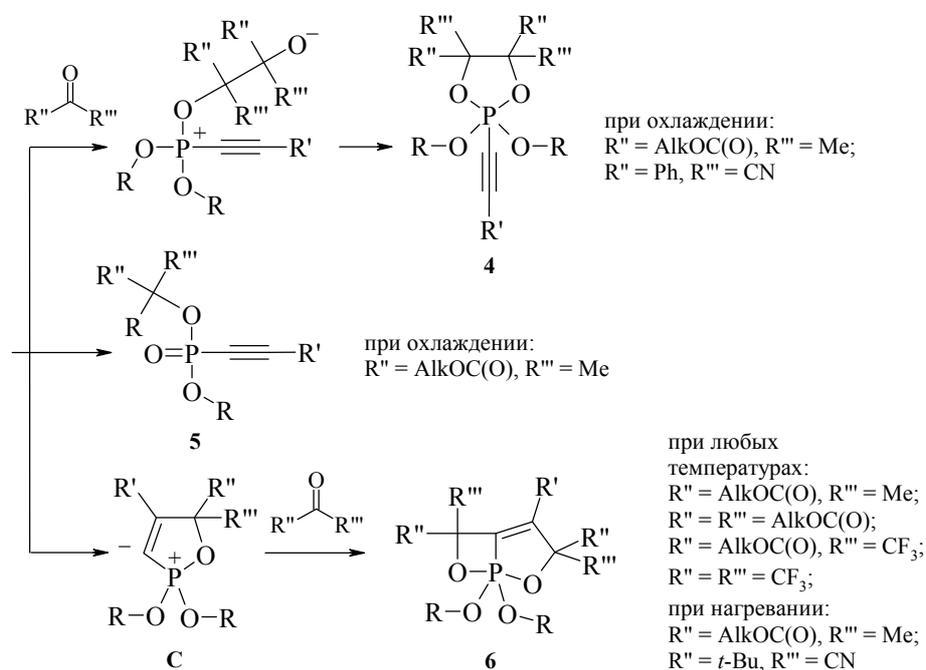
3) в результате внутримолекулярного нуклеофильного присоединения бетаин **B** циклизуется в ирид **C**, вступающий в реакцию [2+2]-циклоприсоединения со второй молекулой карбонильного соединения, с образованием бициклопептенов **6** (реакции с эфирами пировиноградной кислоты и пивалоилцианидом при нагревании, а также с эфирами бензоилмуравьиной, мезоксалеовой, трифторпировиноградной кислот и гексафторацетоном независимо от температуры).

Склонность  $\alpha,\beta$ -ацетиленовых фосфонитов образовывать в реакциях с активированными карбонильными соединениями продукты бициклического строения **6** возрастает при уменьшении как электрофильных свойств карбонильного углеродного атома, так и объема заместителей  $R''$  и  $R'''$ .

Замещенные 2,7-диокса-1 $\lambda^5$ -фосфабицикло[3,2,0]гепт-4-ены **6** ( $\delta_p$  6.2–15.0 м.д.) представляют собой новые уникальные бициклические системы с узловым пентакоординированным атомом фосфора. На примерах **6a** ( $R = Et, R' = Ph, R'' = CN, R''' = t-Bu$ ) и **6b** ( $R = R' = R'' = Me, R''' = CO_2Me$ ) методом PCA установлено, что молекулы соединений **6** имеют близкий к плоскому бициклический каркас с атомом фосфора, который находится в тригонально-бипирамидальной конфигурации. Эндоциклические связи Р-О расположены в аксиальных положениях, а экзоциклические связи Р-О и эндоциклическая связь Р-С – в экваториальных.

Схема 3





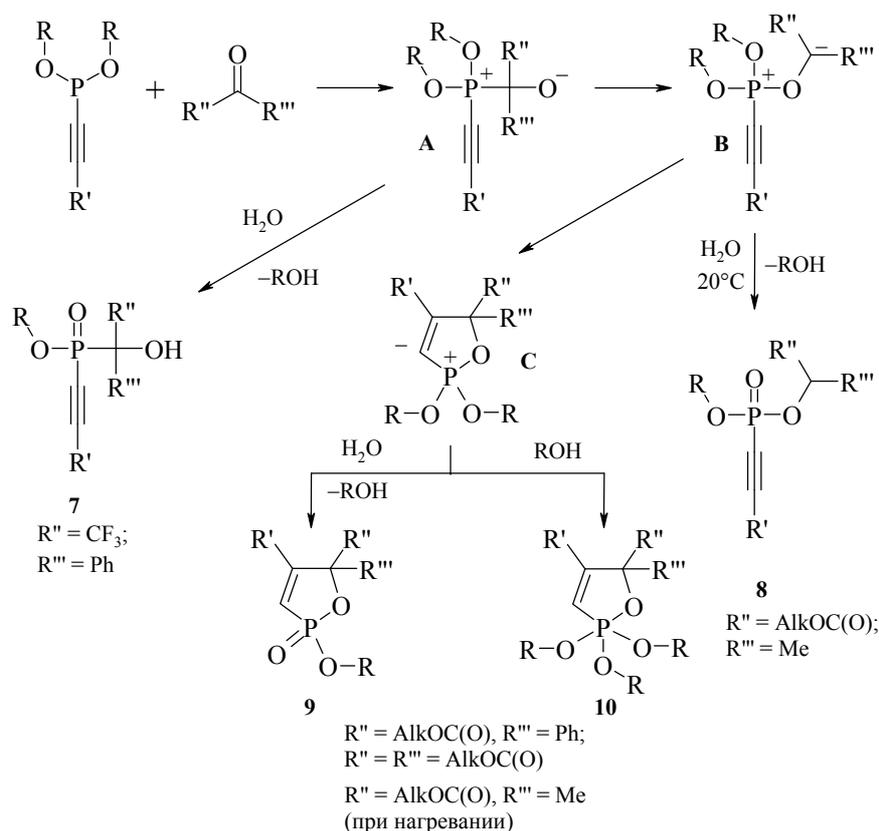
### 3. Реакции $\alpha,\beta$ -ацетиленовых производных P(III) с активированными карбонильными соединениями в присутствии протонодоноров

Взаимодействие активированных карбонильных соединений с  $\alpha,\beta$ -ацетиленовыми фосфонитами в присутствии протонодоноров начинается, вероятно, как и в их отсутствие, с образования биполярного иона А. Его дальнейшие превращения определяются в первую очередь природой группы, связанной с карбонильным углеродным атомом. При наличии малоакцепторных группировок (например, в случае  $\text{CF}_3\text{COPh}$ ) происходит протонирование биполярного иона, приводящее к получению ациклического ацетиленового фосфината 7 (схема 4). Если же у карбонильного атома присутствуют более акцепторные группы (как, например, в эфирах пировиноградной, бензоилмуравьиной и мезоксалевой кислот), то они способствуют перегруппировке биполярного иона А в бетаин В. Последний либо протонируется с образованием соответствующего ациклического ацетиленового фосфоната 8 (в случае эфиров пировиноградной кислоты, при 20°C), либо замыкается в циклический илид С (в случае эфиров бензоилмуравьиной и мезоксалевой кислот или в реакциях с участием эфиров пировиноградной кислоты при 80°C и выше). Протонирование илида С водой приводит к получению 2-алкокси-2-оксо- $\Delta^3$ -1,2 $\lambda^5$ -оксафосфоленов 9, а спиртами – 2,2,2-триалкокси- $\Delta^3$ -1,2 $\lambda^5$ -оксафосфоленов 10.

Таким образом, взаимодействие диалкил(алкинил)фосфонитов с эфирами мезоксалевой, бензоилмуравьиной и пировиноградной кислот в присутствии прото-

нодоноров открывает новый путь синтеза пятичленных кислородфосфорсодержащих гетероциклов [4].

Схема 4



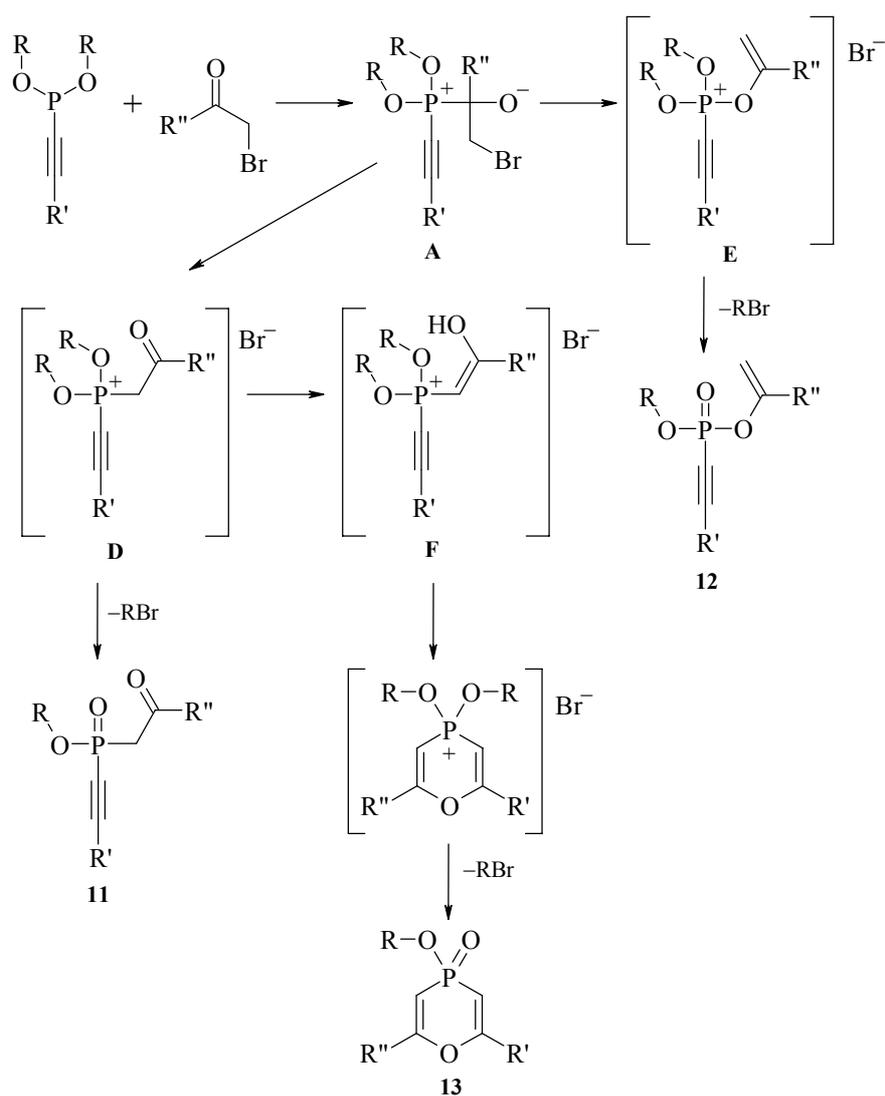
Оксафосфолены **9** ( $\delta_{\text{P}}$  37–40 м.д.) с тетракоординированным атомом фосфора являются устойчивыми соединениями. Они хранятся на воздухе длительное время без видимых изменений, тогда как оксафосфолены **10** ( $\delta_{\text{P}}$  30–34 м.д.) с пентакоординированным атомом фосфора на воздухе медленно гидролизуются.

#### 4. Взаимодействие $\alpha,\beta$ -ацетиленовых производных Р(III) с $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями

Взаимодействие диалкиловых эфиров алкинилфосфонистых кислот с  $\alpha$ -бромкетонами происходит с одновременным образованием соединений трех типов – О-алкил(алкинил)кетофосфинатов **11** (схема 5), О-алкил-О-алкинил (алкинил)фосфонатов **12** и производных 1,4 $\lambda^5$ -оксафосфорина **13** [5]. Таким образом, реализуются реакции Перкова, Арбузова и гетероциклизации. Вклад того или иного

направления зависит от строения алкоксильного радикала у атома Р, заместителей у карбонильного углеродного атома и β-алкинильного атома С, а также от природы растворителя и температуры процесса. В общем случае соотношение образующихся винилфосфонатов **12**, кетофосфинатов **11** и 1,4λ<sup>5</sup>-оксафосфиринов **13** составляет соответственно (%): 46–70 : 5–40 : 6–33.

Схема 5



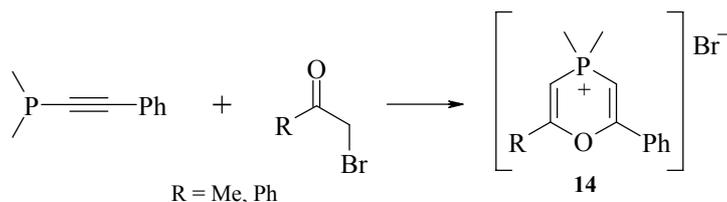
Образование соединений **11–13** происходит согласно ниже приведенной схеме с вероятным возникновением первоначально биполярного иона (типа **A**), который превращается затем в квазифосфониевый интермедиат **D** (в результате 1,2-мигра-

ции фосфорсодержащего фрагмента на  $\alpha$ -углеродный атом) или бромид винилфосфония **E** (посредством внутримолекулярной перегруппировки). Бромид кетофосфония **D** либо дезалкилируется в конечные фосфинаты **11**, либо через енольную форму **F** и квазифосфониевый гетероцикл превращается в 1,4 $\lambda^5$ -оксафосфорины **13**. Бромид винилфосфония **E** дезалкилируется в свою очередь до фосфонатов **12**.

В пользу приведенной схемы свидетельствует то, что при взаимодействии бис-2,2,2-трифторэтилового эфира 2-фенилэтинилфосфонистой кислоты с  $\alpha$ -бромкетонами образуются соединения только двух типов – фосфонаты **12** (60–75%) и 1,4 $\lambda^5$ -оксафосфорины **13** (25–40%). Очевидно, что известная устойчивость квазифосфониевых солей с фторалкоксильными радикалами при атоме фосфора способствует превращению интермедиатов **D** исключительно в гетероциклы **13**.

Кроме того, в случае ацетиленовых фосфинов принципиальная невозможность дезалкилирования первоначально образующихся кетофосфониевых интермедиатов типа **D** способствует протеканию реакции только по направлению гетероциклизации. Так, в реакциях диметил(2-фенилэтинил)фосфина с  $\alpha$ -бромкетонами с высокими выходами получены производные 1,4 $\lambda^5$ -оксафосфориния **14** [6] (схема 6).

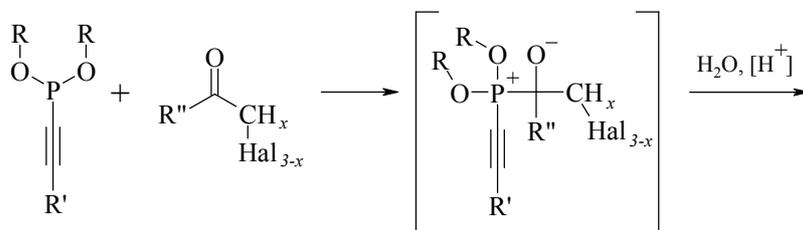
Схема 6

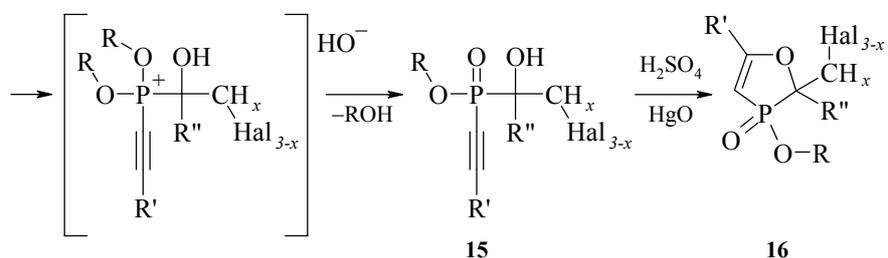


### 5. Взаимодействие $\alpha,\beta$ -ацетиленовых производных P(III) с $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями в присутствии протонодоноров

$\alpha,\beta$ -Ацетиленовые фосфониты реагируют с  $\alpha$ -хлор- и бромацетофеноном, а также хлоралем в присутствии воды и каталитических количеств  $H_2SO_4$  с образованием ациклических соединений (схема 7) – эфиров алкинил(1-гидрокси-1-фенил-2-галогенэтил)фосфиновых кислот **15**, которые в условиях реакции Кучерова [96%-ная  $H_2SO_4$  и каталитические количества оксида ртути (II)] циклизируются в замещенные  $\Delta^4$ -1,3 $\lambda^5$ -оксафосфолены **16** [7].

Схема 7





### Литература

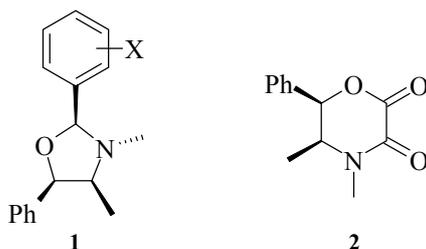
1. Trishin Yu.G., Chistokletov V.N., Petrov A.A., *Sov. Sci. Rev. Sec. B. Chem.* **1991** 15 (5) 1.
2. Тришин Ю.Г., Воробьев М.В., Наместников В.И., *ЖОХ* **1995** 65 (1) 164.
3. (a) Trishin Yu.G., Konvalova I.V., Burnaeva L.A., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 (5) 577; (b) Бурангулова Р.Н., Тришин Ю.Г., Коновалова И.В. и др., *ЖОХ* **1989** 59 (9) 1979; (c) Коновалова И.В., Тришин Ю.Г., Докучаева И.С. и др., *ЖОХ* **1990** 60 (8) 1706; (d) Konvalova I.V., Trishin Yu.G., Burnaeva L.A., *et al.*, *J. Fluorine Chem.* **1991** 54 (1–3) 395.
4. (a) Докучаева И.С., Коновалова И.В., Тришин Ю.Г. и др., *ЖОХ* **1991** 61 (3) 611; (b) Тришин Ю.Г., Коновалова И.В., Мингазова Б.Ф. и др., *ЖОХ* **1992** 62 (2) 462.
5. Тришин Ю.Г., Бурангулова Р.Н., Коновалова И.В. и др., *ДАН СССР* **1989** 304 (3) 625.
6. Тришин Ю.Г., Наместников В.И., Ерофеева М.Р. и др., *ЖОХ*, в печати.
7. Тришин Ю.Г., Воробьев М.В., Наместников В.И., *ЖОХ* **1997** 67 (12) 2057.

## Гетероциклические производные эфедриновых алкалоидов

Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Нуркенов О.А.

*Институт органического синтеза и углехимии РК  
460061, Караганда, ул. 40 лет Казахстана, 1*

Оптически активные гетероциклические производные 1-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина являются интересными объектами для стереохимических исследований. Они используются и в тонком органическом синтезе, и при получении важных биологически активных соединений. В этом ряду особый интерес представляют пятичленные гетероциклические производные – 1,3-оксазолидины **1** и морфолоны **2**. Этот интерес обусловлен тем, что делает возможным применение хиральных оксазолидинов и морфолонов в асимметрическом синтезе энантимерно чистых оптически активных веществ.



Существуют различные методы синтеза 1,3-оксазолидинов – конденсация хиральных 1,2-аминоспиртов с карбонильными соединениями, ацетоуксусным эфиром, окислительное сочетание спиртов с молекулой алкалоида и др. Эти взаимодействия протекают не однозначно, так как в зависимости от природы растворителя и других факторов, процесс может протекать либо с образованием одного стереоизомера, либо смеси изомеров. При взаимодействии 1-эфедрина с ароматическими альдегидами, имеющими сильные электроноакцепторные заместители в бензольном кольце, в среде хлороформа первоначально наблюдается образование двух изомеров в соотношении 1 : 1, а к концу реакции соотношение изомеров составляет 8 : 1.

Морфолоны могут быть получены конденсацией эфедриновых алкалоидов с хлорангидридами щавелевой кислоты, гетероциклизацией различных эфиров, гидролизом нитрилов и амидов. Многие морфолоновые соединения обладают важными биологическими свойствами. Как оксазолидины, так и морфолоны эфедриновых алкалоидов легко подвергаются гидролизу. Щелочной гидролиз морфолонов приводит к получению  $\alpha$ -аминокислот.

## Взаимодействие гетероциклических тион-тиолов с 1,3-диполярными реагентами

Фирсова О.В.<sup>1</sup>, Долгушина Т.С.<sup>1</sup>, Полукеев В.А.<sup>2</sup>, Ионнисян Е.М.<sup>3</sup>,  
Заводник В.Е.<sup>4</sup>, Сташ А.И.<sup>4</sup>, Бельский В.К.<sup>4</sup>, Галишев В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный технологический институт  
(технический университет)

198013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26

<sup>2</sup>ЗАО "Вектон"

197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

<sup>3</sup>ИВС РАН

199004, Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., 31

<sup>4</sup>ГЦН РФ НИФХИ им. Л.Я. Карпова

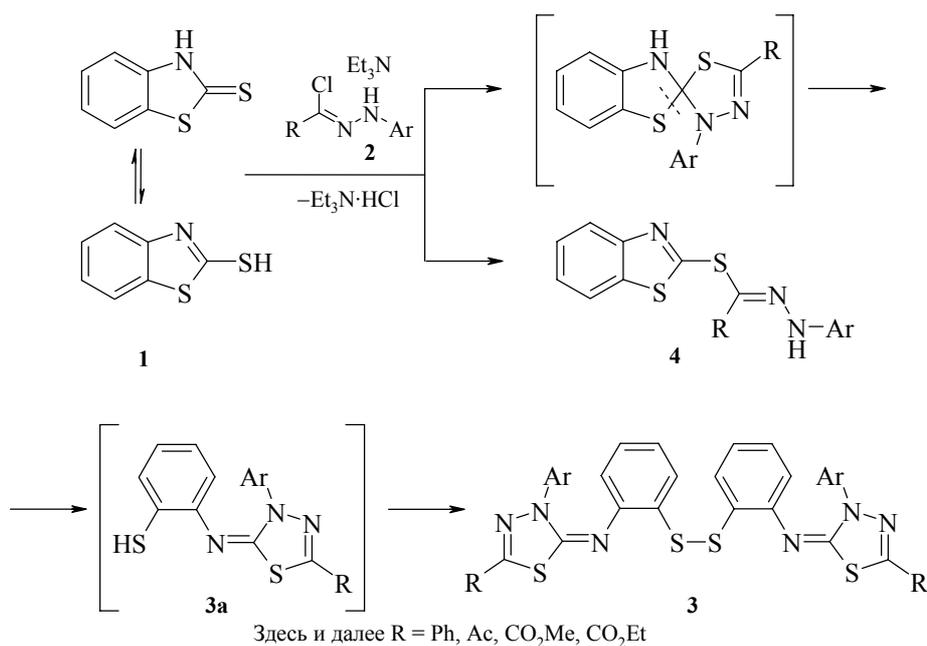
103064, Москва, ул. Воронцово поле, 10

Реакции тиокетонов с классическими 1,3-диполярными системами изучены на большом числе объектов [1–3]. Например, изучение взаимодействия тиокетонов с диазоалканами показало, что в зависимости от строения реагентов, среды и стабильности гетероцикла образуются различные типы соединений [4]. Высокая диполярофильная активность циклических тиокетонов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения была описана Хьюзеном Р. [5]. Нами было показано, что 1,2-дитиофталиды взаимодействуют с нитриллиминами с образованием бензотиофенспиротиадиазолов [6]. Поведение соединений, имеющих в  $\alpha$ -положении по отношению к экзоциклической тионной группе вторичную аминогруппу, исследовано фрагментарно [7].

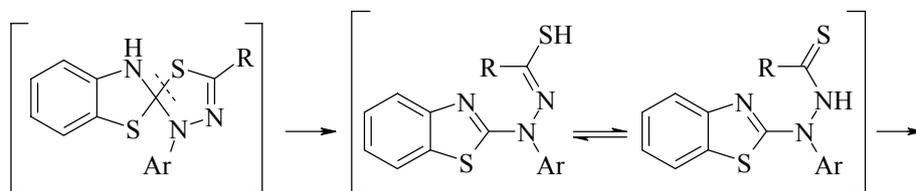
В настоящей работе приведены результаты исследования взаимодействия бензотиазол-2-тиона **1**, тиазол-2-тиона **6**, тиазолин-2-тиона **9**, диазол-2-тиона **12**, **13**, триазол-2-тиона **14** и оксазол-2-тиона **15** с различными гидразоноил хлоридами **2**. Известно, что в зависимости от полярности и основности среды эти соединения могут существовать в двух таутомерных формах, тионной или тиольной [8–10]. Двойственная реакционная способность этих соединений проявляется в образовании как продуктов присоединения по связи C=S, так и продуктов нуклеофильного замещения с участием SH-группы [11–13].

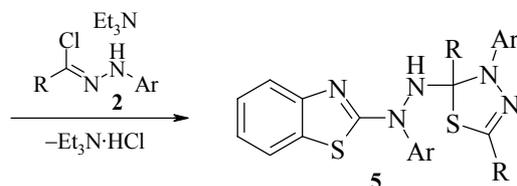
Нами установлено, что бензотиазол-2-тион **1** реагирует с различными гидразоноил хлоридами **2** при соотношении реагентов 1 : 1 в основном следующим образом. На первоначальном этапе взаимодействие начинается, по-видимому, с реакции [3+2]-циклизации с участием экзоциклической C=S связи тионной формы бензотиазол-2-тиона **1**. Затем в образовавшемся бензотиазолспиротиадиазоле происходит раскрытие тиазольного цикла, последующая димеризация приводит к образованию основных продуктов, замещенных 2,2'-бис-(2-илиденамино-1,3,4-тиадиазол)дифенилдисульфидов **3**. Структура этих соединений была подтверждена рентгеноструктурным анализом. В некоторых случаях был обнаружен замещенный 1,3-бензотиазол-2-илтиогидразон **4**, получающийся в результате нуклеофильного замещения с участием тиольной формы исходного бензотиазол-2-тиона **1** и

гидразоил хлорида **2**. В том случае, если у нитрилимона в бензольном кольце в *o*-положении присутствует заместитель, то соединение типа **4** является основным продуктом реакции. Соединение **4** существует в виде двух конфигураций: *E*- или *Z*-; в ПМР спектрах этих изомеров наблюдается два сигнала для гидразидного атома водорода: в области 13–14 м.д. для *E*-изомера и 10–13 м.д. для изомера *Z*. Для наиболее стабильного за счет внутримолекулярной связи *E*-изомера был проведен рентгеноструктурный анализ, подтвердивший строение этого соединения.

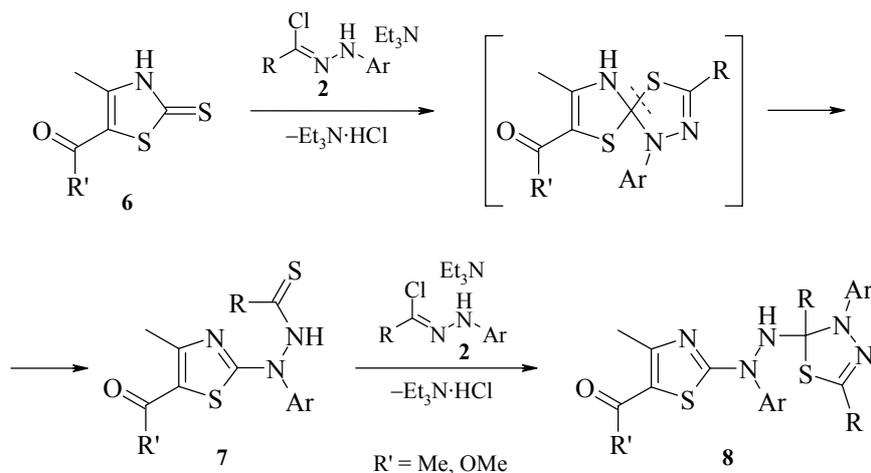


В реакции бензотиазол-2-тиона **1** с двукратным избытком нитрилимона **2** основным продуктом является замещенный 1,3-бензотиазол-2-ил-2-гидразо-1,3,4-тиадиазол **5**. По-видимому, в данном случае в первоначально образовавшемся спиро-соединении происходит раскрытие C-S связи в тиadiaзольном цикле, вторая молекула нитрилимона **2** присоединяется по образовавшейся C=S связи. Причины разрыва той или иной C-S связи пока не совсем ясны, можно только предполагать, что это равновесные процессы, а образование того или иного продукта определяется относительными скоростями последующих превращений.



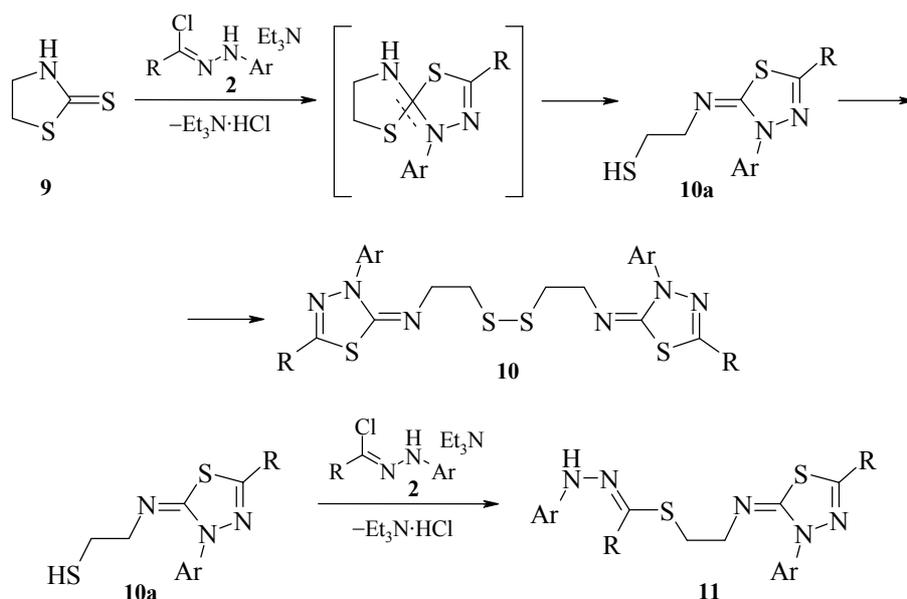


Взаимодействие замещенного 1,3-тиазол-2-тиона **6** с различными гидразоноил хлоридами **2** в соотношении реагентов 1 : 1 начинается, вероятно, с реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием экзоциклической тионной группы. Следует, однако, отметить, что образовавшееся спиросоединение далее распадается с разрывом C-S связи тиadiaзольного цикла, а не тиазольного цикла как это наблюдалось для бензотиазол-2-тиона **1**. Замещенный 1,3-тиазол-2-илгидразотиокетон **7** является конечным продуктом реакции, его структура подтверждена рентгеноструктурным анализом. Взаимодействие тиазол-2-тиона **6** с двукратным избытком нитрилимидина **2** приводит к замещенному 1,3-тиазол-2-ил-2-гидразо-1,3,4-тиазолу **8**, похожему по своему строению на соединение **5**. Вероятно, полученное на первом этапе соединение **7**, присоединяет нитрилимидин **2** по образовавшейся C=S связи. Аналогичное превращение происходит при взаимодействии бензотиазол-2-тиона **1** с двукратным избытком нитрилимидина.



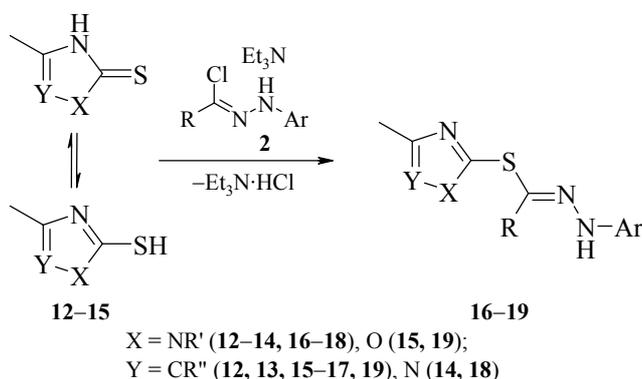
Взаимодействие тиазолин-2-тиона **9** с гидразоноил хлоридами **2** протекает аналогично взаимодействию бензотиазол-2-тиона **1** с гидразоноил хлоридами. Основным продуктом является дисульфид **10**. Структура этого соединения подтверждена РСА. В пользу предложенной схемы говорит тот факт, что в реакционных смесях всегда присутствовал тиол **10a**, что свидетельствует об образовании дисульфидов **3** и **10** за счет димеризации соединений **3a** и **10a**. При проведении реакции с двукратным избытком нитрилимидина **2** основным продуктом является 1,3,4-тиадиазол-2-иминоэтангидразон **11**, который получается при amidинировании сульфида **10a** нитрилимидином. Наряду с этим веществом в некоторых слу-

чаях был получен дисульфид **10**. Его образование в этой реакции говорит о том, что взаимодействие с нитрилимином и димеризация проходят со сравнимыми скоростями.

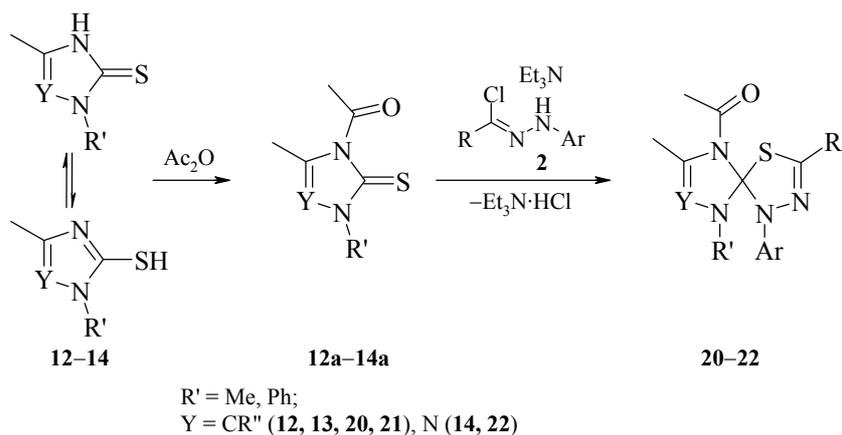


Таким образом, во всех рассмотренных случаях реакция начинается с 1,3-ди-полярного циклоприсоединения по экзоциклической связи C=S, однако, как правило, спиросоединение не устойчиво и легко распадается с разрывом одной из C-S-связей гетероцикла.

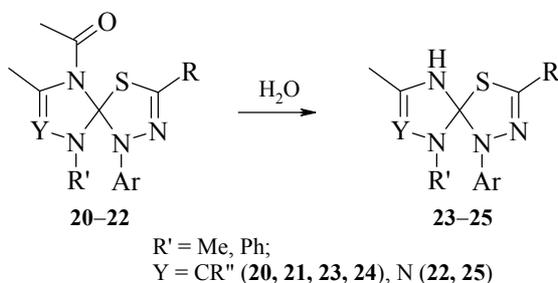
Изучение взаимодействия диазол-2-тионов **12**, **13** и триазол-2-тиона **14**, а также оксазол-2-тиона **15** с гидразоноил хлоридами **2**, показало, что замена S-атома на N- или O-атом изменяет направление реакции. В результате образуются замещенные 1,3-диазол-1,2,4-триазол- или 1,3-оксазол-2-илтиогидразоны **16–19**.



Ацилирование диазол-2-тионов **12**, **13** и триазол-2-тиона **14** приводит к смещению равновесия в сторону тионной формы. Последующее 1,3-диполярное циклоприсоединение позволило получить соединения, имеющие спиростроение – замещенные 1,3,4-тиадиазол-5-2'-(1,3-диазолы) **20**, **21** и 1,3,4-тиадиазол-5-2'-(1,2,4-триазол) **22**.



Снятие ацетильной защиты приводит к замещенным 1,3,4-тиадиазол-5-2'-(1,3-диазолам) **23**, **24** и 1,3,4-тиадиазол-5-2'-(1,2,4-триазолу) **25**.



## Литература

1. Ohno A., *Organic Chemistry of Sulfur*, Oae S., Ed., New York: Plenum Press, 1978, p. 189.
2. Дусс Ф., *Общая органическая химия*, под ред. Кочеткова Н.К., Нифантьева Э.Е., М.: Химия, 1983, т. 5 "Соединения фосфора и серы", с. 564.
3. Usov V.A., Voronkov M.G., *Sulfur Reports* **1982** 2 (2) 39.

4. Усов В.А., Воронков М.Г., *Получение и свойства органических соединений серы*, под ред. Беленького Л.И., М.: Химия, **1998**, с. 81.
5. Huisgen R., Grashey R., Seidel M., *et al.*, *Liebigs Ann. Chem.* **1962** 658 169.
6. Лабейш Н.Н., Опарин Д.А., Бельский В.К., Галишев В.А., *ЖОрХ* **1997** 33 (3) 430.
7. Abdou O.A., Fawzy A.A., *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 41.
8. Ставровская В.И, Колосова М.О., *ЖОХ* **1960** 30 (2) 689.
9. Шейнкер Ю.Н., Гортинская Т.В., Сычева Т.П., *Журн. физ. хим.* **1957** 31 599.
10. Kjellin G., Sandström J., *Acta Chem. Scand.* **1969** 23 2889.
11. Сафаев А.С., Кадыров А.К., *Синтез и превращение соединений ряда пиперидина, тиазола и имидазолина*, Ташкент: Фан, 1984, гл. IV.
12. Takahashi T., Aritsune K., Hayami J., *Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ.* **1973** 51 (3) 163.
13. Фирсова О.В., Долгушина Т.С., Галишев В.А., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 318.

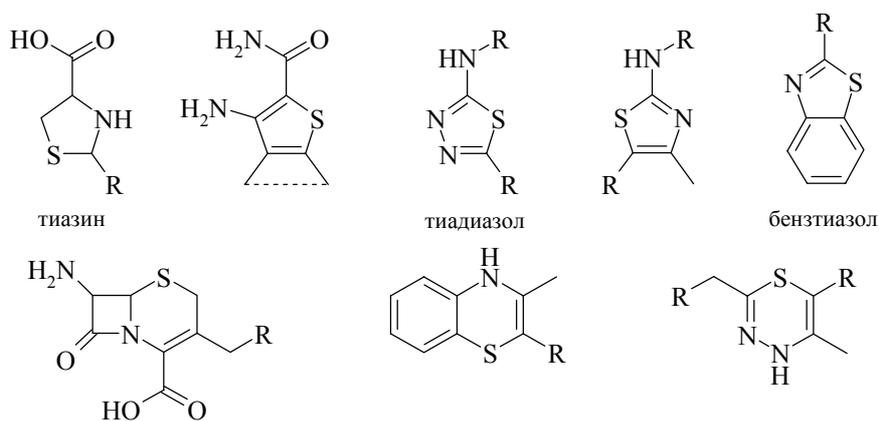
## Синтезы и превращения серусодержащих 5- и 6-членных гетероциклов

Хачатрян Д.С.<sup>1</sup>, Матевосян К.Р.<sup>2</sup>, Казарян Ж.В.<sup>1</sup>, Уграк Б.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственный Научный Центр Антибиотиков  
117105, Москва, ул. Нагатинская, 3а

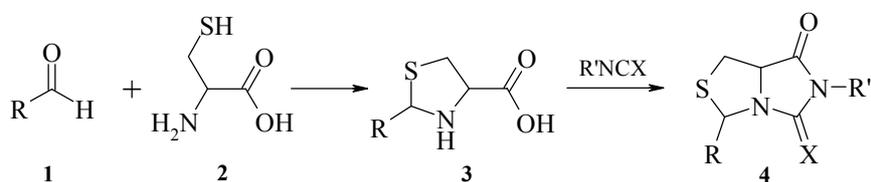
<sup>2</sup>РХТУ им. Д.И. Менделеева  
Москва, Миусская пл., 9

Настоящая работа обобщает результаты наших исследований по синтезу серусодержащих гетероциклов и их применения в комбинаторной химии. В качестве объектов исследований были выбраны следующие серусодержащие гетероциклы.



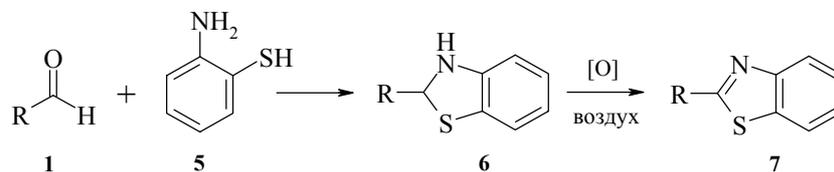
Взаимодействием альдегидов (синтез см. [1]) в кипящем этаноле с 1,2-тиолами был получен ряд тиазинов по схемам 1–3.

Схема 1



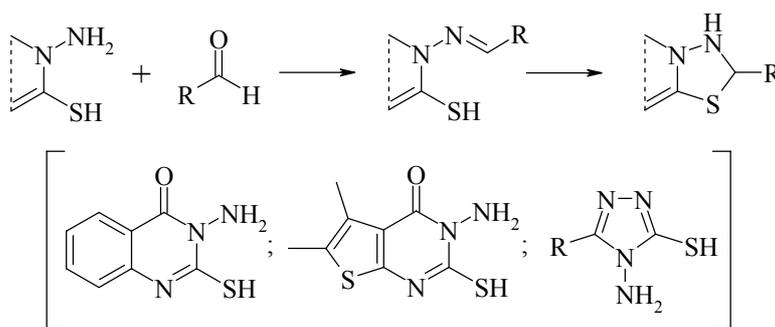
R = Ar, Het; R' = Alk, Ar; X = O, S

Схема 2



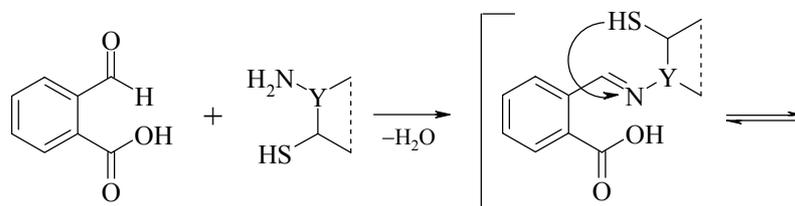
Тиазины **3** при нагревании с изоцианатами и изотиоцианатами циклизуются с образованием гидантоиновых бициклов **4**. Было обнаружено, что тиазины **6**, в отличие от тиазинов **3**, легко окисляются при стоянии на воздухе, превращаясь в тиазолы **7**. По-другому ведут себя 1-N-амино-2-тиолы, взаимодействие которых с альдегидами, в зависимости от условий проведения реакции, можно остановить на промежуточной стадии образования основания Шиффа.

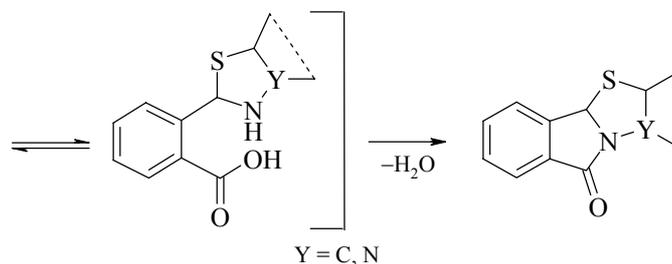
Схема 3



Найдено, что при наличии в *o*-положении молекулы альдегида реакционно-способной электрофильной функции (например, *o*-альдобензойные кислоты) реакции со всеми выше приведенными аминотиолами приводят к внутримолекулярной циклизации типа "бимолекулярной автосборки" по схеме 4.

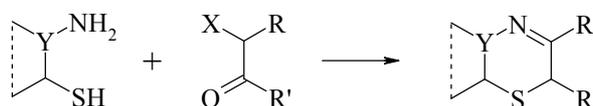
Схема 4





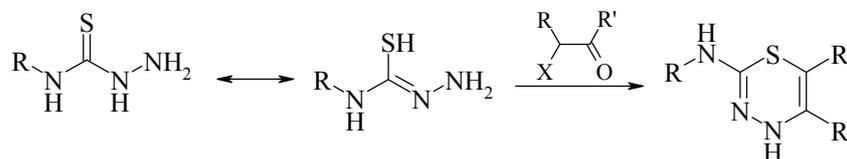
Для построения 6-членных гетероциклических систем в реакции с 1,2-аминотиолов вместо монофункциональных были использованы 1,2-бифункциональные электрофилы –  $\alpha$ -хлор- или бром-кетоны (схема 5).

Схема 5



Тиольные таутомеры тиосемикарбазидов гетероциклизуются с образованием 1,4-дигидро-1-тио-3,4-диазабензолов (схема 6).

Схема 6



Особый интерес представлял поиск производных цефалоспоровановой кислоты [2], как по аминной, так и по карбоксильной группе. Нам удалось разработать доступные методы ацилирования аминной функции гетероциклическими карбоновыми кислотами. Ряд полученных производных показал выраженную антибактериальную активность.

## Литература

1. Хачатрян Д.С., Матевосян К.Р., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 1, с. 558.
2. Yamanaka H., *et al.*, *J. Antibiot.* **1986** 39 (1) 101.

## Кислородсодержащие гетероциклические соединения *Platanus orientalis*

Хидырова Н.К., Нишанбаев С.З., Ходжаниязов Х.У.,  
Кулиев З.А., Шахидояттов Х.М.

*Институт химии растительных соединений им. С.Ю. Юнусова  
Академии Наук Республики Узбекистан  
700170, Ташкент, пр. Х. Абдуллаева, 77*

$\alpha$ -Токоферол **1** – важнейший природный представитель производных бензопирана. Он выполняет роль антиоксиданта, участвует в поддержании структурной целостности и функциональной активности мембран клеток и субклеточных органелл.

В медицинской практике применяется  $\alpha$ -токоферол ацетат, получаемый как синтетическим путем, так и из растительных масел. Наиболее активным является природный  $\alpha$ -токоферол.

*Platanus orientalis* семейства *Platanaceae* широко распространен на территориях Средней Азии и Закавказья, только в Ташкенте растет свыше 150 тыс. деревьев – представителей этого семейства. Вес опавших листьев ежегодно составляет около 1000 тонн. Они не перегнивают, вывозятся за черту города и сжигаются, выделяя токсичные вещества. Однако, химия платана изучена мало, имеются лишь некоторые сведения об обнаружении в нем фенолкарбоновых кислот, а в гидролизатах – *n*-кумаровой и кофейной кислот. Более подробно изучены флавоноиды почек платана [1]. В народной медицине листья платана применяются при конъюнктивитах и блефаритах.

В связи с этим мы провели систематическое изучение листьев и коры двухлетнего платана. Исследование химического состава опавших листьев показало, что в них содержится **1**, как незамещенный, так и в виде эфиров жирных кислот, причем общее содержание его в листьях составляет 0.5%, а в коре лишь 0.1% от воздушно-сухой массы растительного материала. В связи с высоким содержанием **1** в опавших листьях представляло интерес изучить динамику его накопления. Для этого были получены спиртовые экстракты из зеленых и сухих опавших листьев в различные сроки с июля по ноябрь. Их визуальное (ТСХ) сравнение с имеющимися индивидуальными стандартными образцами, а также анализ полуколичественным методом ТСХ и масс-спектрометрически показали, что максимальное содержание  $\alpha$ -токоферола **1** приходится на октябрь–ноябрь месяцы, т.е. на период осеннего листопада, а в долго лежавших листьях его содержание уменьшается за счет увеличения количества продуктов его окисления **2** и **3**, а также димерных форм, например, **4** (схема 1).

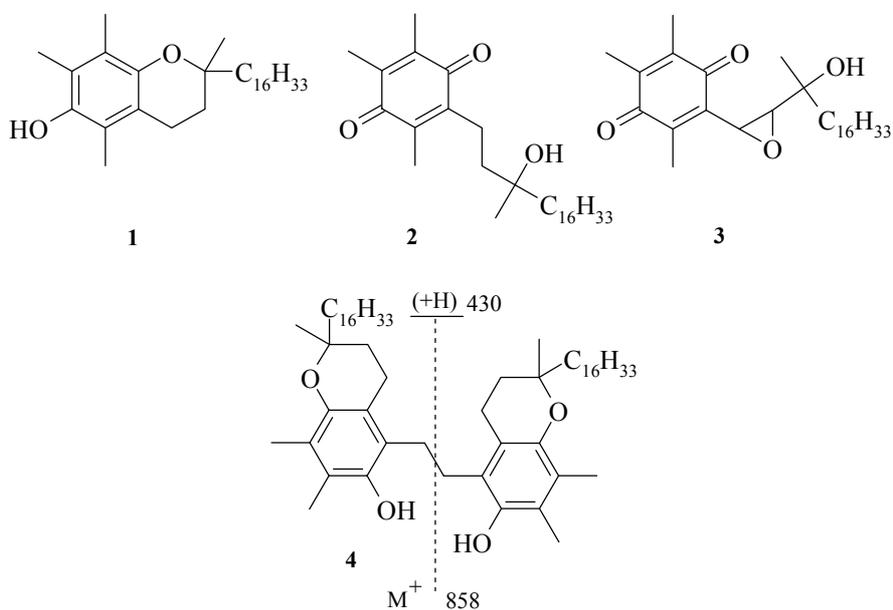
Мы разработали метод комплексного выделения токоферола и его производных из листьев и коры по следующей схеме (рис. 1).



**Рис. 1.** Схема выделения органических составляющих из растительной массы платана и полученные результаты

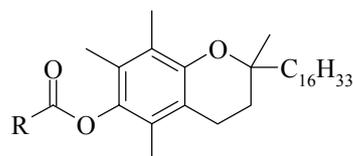
Колоночная хроматография

$\alpha$ -Токоферол <b>1</b> (96% чистоты)	2.6%
Халкон с m/z 338	0.1%
Сложные эфиры <b>5</b> , а также фитола	3.0%
Окисленные формы <b>3</b> и <b>4</b>	0.8–1.0%
Димеры типа <b>4</b>	0.6–0.8%



Образцы **1**, выделенные из листьев и коры, были идентичны. С выходом 70% из него был получен ацетат **5a**, структура которого доказана с помощью масс, ИК, ПМР спектров и сравнением со стандартными образцами.

Наряду с соединениями **1–4** в экстрактах были обнаружены фракции, содержащие сложные эфиры токоферола и жирных кислот C<sub>12</sub>–C<sub>16</sub> **5b**.



**5a, b**

**5a** R = Me;

**5b** R = C<sub>12</sub>:0, C<sub>14</sub>:0, C<sub>16</sub>:0, C<sub>14</sub>:1, C<sub>16</sub>:1

Таким образом, в результате изучения динамики накопления  $\alpha$ -токоферола в *Platanus orientalis* показано, что его содержание в листьях увеличивается по мере их старения. В опавших и долго лежавших листьях содержание **1** уменьшается за счет увеличения количества его окисленных форм **2** и **3**. Максимальное содержание токоферола приходится на период осеннего листопада. Следует отметить, что экстракты из коры, в отличие от листьев не содержат димерные **4** и связанные **5** формы  $\alpha$ -токоферола.

## Литература

1. Kaoudji M., Ravanel P., Tissut M., *et al.*, *J. Nat. Prod.* (a) **1988** 51 (2) 353; (b) **1990** 29 (4) 1348.

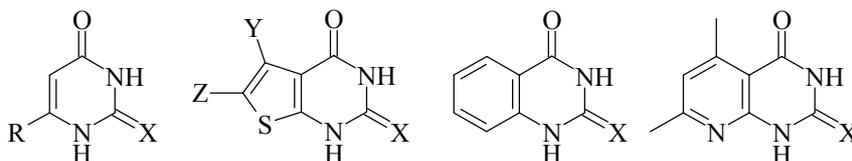
## 2-Оксо-, тиоксо-, аминопиримидиноны-4 и их аннелированные аналоги в реакциях O-, S-, Se-, N-алкилирования

Ходжаниязов Х.У., Ураков Б.А., Шахидоятов Х.М.

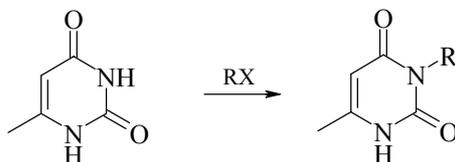
Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз  
700170, Ташкент, ул. Х. Абдуллаева, 77

Пиримидиноны и конденсированные с тиофеновым, бензольным и пиридиновым кольцами их аналоги представляют интерес для теоретической органической химии в связи с их существованием в различных таутомерных формах [1]. Анионы этих соединений, имеющие в положении 2 и(или) 4 различные гетероатомы, образуют единую сопряженную систему, распределение электронов в которых зависит от природы заместителей и конденсированного кольца. В связи с этим они способны проявлять двойственную (множественную) реакционную способность при взаимодействии с электрофильными реагентами.

Данная работа посвящена систематическому исследованию реакций алкилирования 2-замещенных 6-метил(фенил)пиримидинонов-4, тиено[2,3-*d*]-, пиридо[2,3-*d*]-, бензпиримидинонов-4.



Алкилирование 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 проводили *n*-бутилбромидом, *втор*-бутилиодидом, *изо*-бутилхлоридом, *n*-пентил-, гексилбромидами, *n*-гептил-, октил- и нонилиодидами при нагревании смеси эквимольных количеств реагентов в присутствии едкого кали в 70%-ном водном спирте в течение 3 часов. Показано, что в этих условиях алкилирование происходит по атому азота в положении 3 и приводит к 2-оксо-3-алкил-6-метилпиримидинонам-4 (39–80%). Протекание реакции исключительно по атому N(3) объясняется, по-видимому, сравнительно легкой диссоциацией водорода у этого атома вследствие наличия двух соседних карбонильных групп.



Алкилирование атома N(3) происходит при использовании эквимольных количеств реагентов. В случае же использования двухкратного избытка алкилирующего агента наряду с продуктами N(3)-алкилирования происходит образование N(1)-, N(3)-диалкилпроизводных.

Интересные данные были получены при алкилировании 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 в абсолютном спирте (например, с *n*-бутил- и *n*-гексилбромидами) в присутствии едкого кали. При этом, в отличие от водно-спиртового раствора образуются продукты алкилирования по атому кислорода пиримидинового кольца: 2- и 4-алкокси-6-метилпиримидиноны-4 в соотношении 1.2 : 1 в случае *n*-бутилбромида и 1.4 : 1 для *n*-гексилбромида.

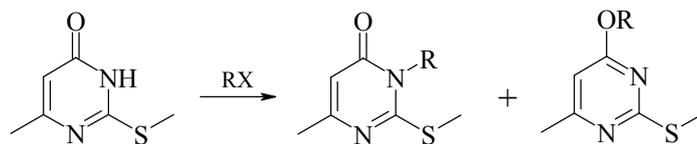
Такое anomальное поведение 2-оксо-6-метилпиримидинона-4, т.е. протекание реакции по N(3)- и O(4)-центрам в абсолютном растворителе объясняется, по-видимому, образованием дианиона, в котором в координации с металлом участвуют атомы кислорода, наряду с атомами N(1) и N(3) и замещение идет по более электроотрицательному атому кислорода.

Реакция алкилирования 2-тиоксопиримидинонов-4, как и в случае их оксо-аналогов, протекает в разных направлениях: в основном, образуются S(2)-, N(3)- и в некоторых количествах N(1)-алкилпродукты. Имеющиеся различия в направлении реакции между этими двумя системами обусловлены разной электроотрицательностью и нуклеофильностью атомов кислорода и серы. Анионы 2-тиоксо-6-метил(фенил)пиримидинонов-4 также имеют полидентный характер, отрицательный заряд в которых делокализован от атома кислорода в сторону других гетероатомов.

Алкилирование 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 *n*-бутилбромидом в ДМФА, CH<sub>3</sub>CN при 20°C, *n*-гептил-, *n*-нонилиодидами в спирте при 20 и 80°C приводит, в основном, к образованию продукта N(3)-алкилирования. 2-Тиоксо-4-нонилокси-6-метилпиримидин образуется только при алкилировании его *n*-нонилиодидом в спирте при 20°C, хотя его доля не превышает 7%. Интересно отметить, что ни в одном случае не происходило алкилирование наиболее поляризуемого атома серы. Алкилирование 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 *n*-бутилбромидом в абсолютном спирте идет с образованием 2-тиоксо-3-*n*-бутил-6-фенилпиримидинона-4. Аналогичные данные были получены при проведении реакции в CH<sub>3</sub>CN в присутствии гидроксида натрия.

Аналогично идет алкилирование калиевой соли 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 *n*-гексилбромидом, *n*-гептил-, октил-, нонилиодидами в абсолютном спирте; при этом реакция идет по атому N(3).

При переходе от алкилгалогенидов нормального строения к изоаналогам направление реакции резко меняется. Так, алкилирование натриевой соли 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 вторичным бутилиодидом, как в спирте, так и в ДМФА, приводит к образованию исключительно 2-тиоксо-4-втор-бутилокси-6-фенилпиримидина.



Алкилирование калиевой соли 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 *n*-бутилбромидом в абсолютном спирте приводит к образованию продуктов N(3)- и O-алкилирования, хотя доля последнего небольшая (<7%).

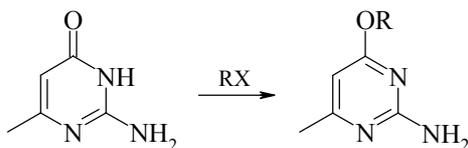
Натриевая соль этого соединения в ДМФА увеличивает выход продукта O-алкилирования. Соотношение изомеров N3/O составляет 3.5 : 1. Алкилирование 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 *n*-октилодидом образует смесь продуктов N(3)- и O-алкилирования, где доля последнего составляет 21%.

Образование 4-алкокси-2-метилтиопиримидинов в реакциях 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 с алкилгалогенидами объясняется сравнительной термодинамической устойчивостью их. Вместе с этим ионы металлов в солях 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 координированы в основном с атомом кислорода, диссоциированы на ионные пары, особенно в ДМФА, что способствует легкой атаке O-центра.

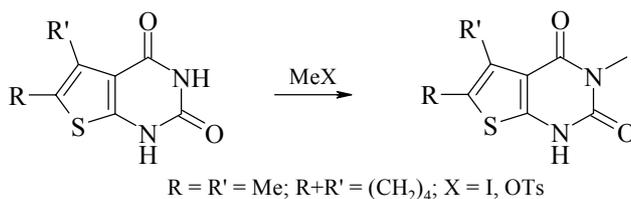
Алкилирование 2-селеноксо-6-метилпиримидинона-4 *n*-бутилбромидом в абсолютном спирте приводит к смеси продуктов N(3)- и O-алкилирования. Выход 2-селеноксо-4-*n*-бутилокси-6-метилпиримидинона-4 составляет 6–8%.

Метилирование 2-селеноксо-6-метилпиримидинона-4 иодистым метилом и метилтозилатом в различных апротонных растворителях (ацетонитрил, диоксан, ДМФА, ДМСО) протекает исключительно по атому селена.

Алкилирование солей 2-амино-6-метилпиримидинона-4 с *n*-бутил-, гексилбромидами и *n*-гептилодидом приводит к продуктам O-алкилирования.

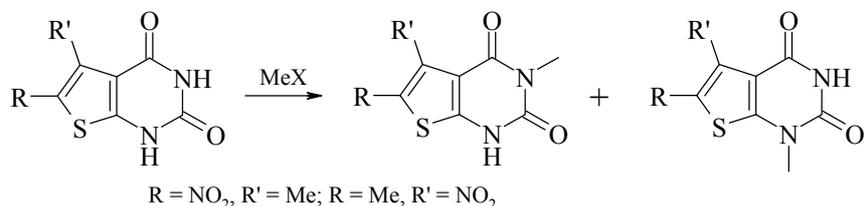


Метилирование 5,6-диметил-, тетраметилен-2-оксотииено[2,3-*d*]пиримидинона-4 в ДМФА и этаноле иодистым метилом и метилтозилатом при комнатной температуре и нагревании происходит исключительно в одном направлении с образованием N(3)-метилпроизводных.

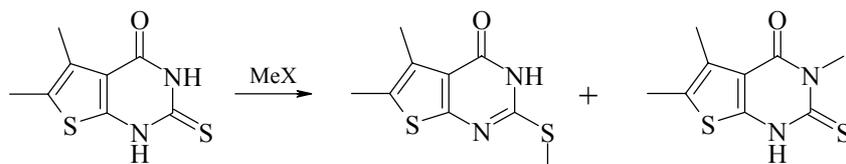


Интересно было изучить влияние электроноакцепторной группы (NO<sub>2</sub>) на направление реакции метилирования.

При метилировании 5(6)-метил-6(5)-нитро-2-оксотииено[2,3-*d*]пиримидинона-4 наряду с N(3)-метилпродуктом в незначительном количестве образуется N(1)-метилпродукт (15%), что, видимо, связано с понижением основности атома N(1) за счет нитрогруппы.

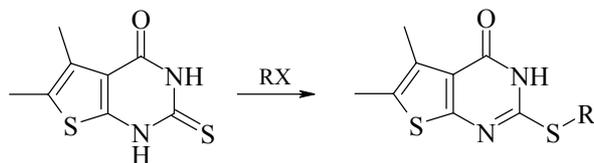


Метилирование 2-тиоксотieno[2,3-*d*]пиримидинона-4 иодистым метилом в спиртовом растворе или в диоксане и ацетонитриле как при комнатной температуре, так и при 85–90°C дает в основном 2-метилтиотиено[2,3-*d*]пиримидинон-4, т.е. электрофильной атаке подвергается более "мягкий" и поляризуемый атом серы. При переходе к диполярным растворителям ДМФА и гексаметаполу наряду с основным продуктом S-алкилирования образуется в небольших количествах 3,5,6-триметил-2-тиоксотieno[2,3-*d*]пиримидинон-4. Метилирование указанного соединения метилтозилатом в спирте, ДМФА, гексаметаполе приводит к увеличению доли алкилпродукта по более "жесткому" N(3)-центру. В случае раствора гексаметаполя содержание N(3)-метилпродукта доходит до 16–19%. Замена двух метильных групп на электронакцепторные группы (5,6-динитро-2-тиоксотieno[2,3-*d*]пиримидинон-4) резко повышает содержание продукта N(3)-метилирования (40%), что, видимо, обусловлено повышением кислотности N(3)-реакционного центра.

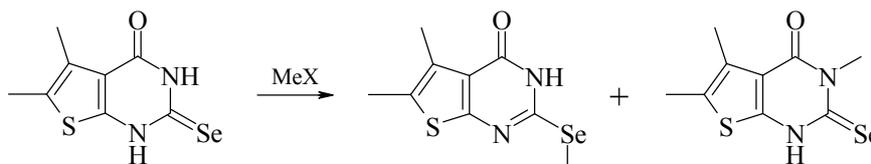


Сравнение полученных данных по метилированию аниона 5,6-диметил-2-тиоксотieno[2,3-*d*]пиримидинонов-4 с таковыми для 2-тиоксобензпиримидинона-4 показывает, что в случае последнего соотношение образующихся S(2)- : N(3)-изомеров составляет 3 : 1, а для соответствующих тиенопиримидинонов-4 – 7 : 1, что, по-видимому, обусловлено относительно большим донорным свойством тиофенового цикла по сравнению с бензольным.

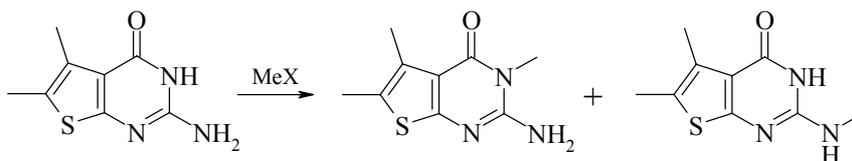
При алкилировании 2-тиоксотieno[2,3-*d*]пиримидинонов-4 алкилгалогенидами реакция идет селективно по атому серы и выходы продуктов реакции уменьшаются с увеличением количества углеродных атомов (CH<sub>3</sub> > C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> > C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>). С изменением атомного радиуса уходящей группы также меняется реакционная способность. Например, реакционная способность пропилгалогенидов возрастает в ряду C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>Cl < C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>Br < C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>I.



Метилирование 5,6-диметил-2-селеноксотиено[2,3-*d*]пиримидинона-4 иодистым метилом в этаноле приводит преимущественно к образованию Se-метилпродукта. Доля 3,5,6-триметил-2-селеноксотиено[2,3-*d*]пиримидинона-4 составляет лишь (5–10%). При проведении реакции в ДМФА содержание N(3)-метилпродукта возрастает до 20%. Использование метилтозилата и повышение температуры реакции способствуют еще большему возрастанию содержания последнего.

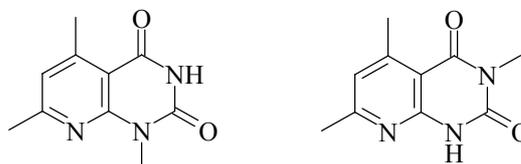


При алкилировании 5,6-диметил-2-аминотиено[2,3-*d*]пиримидинона-4 образуется два продукта метилирования – по атомам N(3) и N(2). В протонном растворителе "мягкий" алкилирующий агент приводит в основном к продукту N(3)-метилирования (85–87%), а в случае "жесткого" – доля продукта N(2)-метилирования увеличивается до 27–30%. В апротонных диполярных растворителях содержание последнего достигает 35%.



Реакция метилирования 5,7-диметил-2-оксопиридо[2,3-*d*]пиримидинона-4 проведена в протонном (спирт) и апротонных растворителях. Природа растворителя оказывает существенное влияние на изомерный состав продуктов метилирования [2].

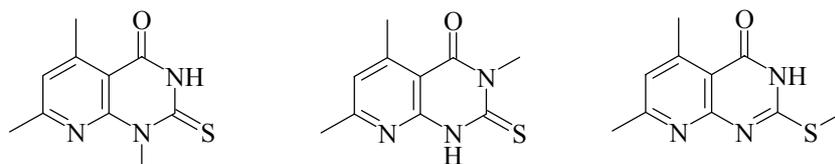
При взаимодействии 5,7-диметил-2-оксопиридо[2,3-*d*]пиримидинона-4 в спиртовом растворе с метилиодидом и метилтозилатом образуется смесь продуктов N(1)- и N(3)-метилирования с преобладанием первого (55 : 45 с метилиодидом, 65 : 35 – с метилтозилатом, соответственно). Однако при переходе к апротонным растворителям (диоксан, ацетон, ацетонитрил) и апротонным диполярным средам (ДМФА, гексаметапол) доля N(1)-метилпродукта увеличивается.



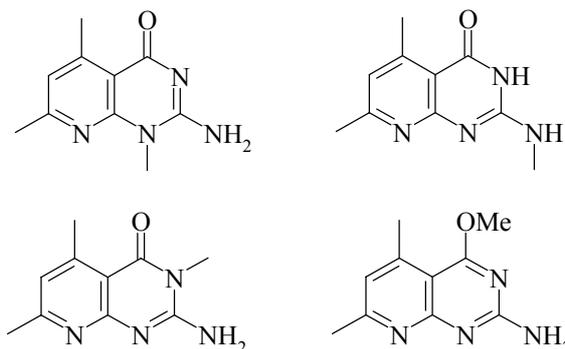
Метилирование 5,7-диметил-2-тиоксопиридо[2,3-*d*]пиримидинона-4 метилиодистым и метилтозилатом в растворителях различной полярности протекает в трех

направлениях с образованием 1,5,7-, 3,5,7-триметил-2-тиоксопиридо[2,3-*d*]пиримидинон-4 и 5,7-диметил-2-метилтиопиридо[2,3-*d*]пиримидинон-4 [3].

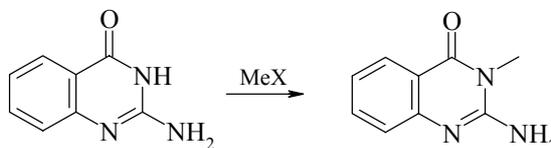
При метилировании в спиртовом растворе с метилиодистым 5,7-диметил-2-тиоксопиридо[2,3-*d*]пиримидинон-4 образуется смесь продуктов метилирования в соотношениях 26 : 64 : 10. Эти результаты согласуются с принципом ЖМКО (для данной системы более "мягким" является S-центр). Осуществление реакции в апротонных диполярных растворителях (ДМФА) способствует увеличению доли продукта метилирования по более "жесткому" реакционному центру. Такая же тенденция наблюдается и при увеличении "жесткости" метилирующего агента.



Процесс метилирования аниона 5,7-диметил-2-аминопиридо[2,3-*d*]пиримидинон-4 в ДМФА сопровождается образованием N(1)-, N(2)-, N(3)- и O-метильных продуктов (10 : 30 : 60 и следовые количества, соответственно).



Метилирование 2-аминобензпиримидинон-4 в ДМФА и спирте приводит к образованию только 3-метил-2-аминобензпиримидинон-4.

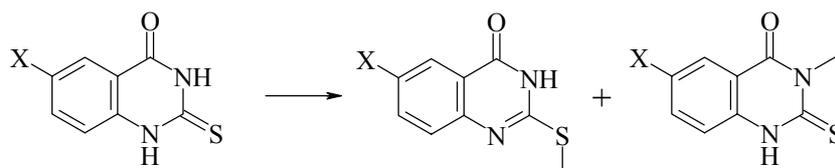


При метилировании 6-нитро-2-аминобензпиримидинон-4 в среде ДМФА иодистым метилом образуется смесь изомеров по N(1)-, N(2)-, N(3)-реакционным центрам как при комнатной температуре, так и при нагревании. Реакция, в основном, протекает по наиболее "мягкому" центру N(3) полидентной системы (90%). Метилирование же этого соединения метилтозилатом дает, наряду с указанными изо-

мерами, и продукт O-метилирования; содержание его в смеси достигает 13%. Соотношение изомеров N(2) и N(3) примерно одинаковое, а при комнатной температуре N(2)-изомер превалирует. В отличие от 6-нитро-2-аминобензпиримидинона-4 его 6-бром аналог с обоими метилирующими агентами в аналогичных условиях образует, в основном, N(3)-изомер – 6-бром-3-метил-2-аминобензпиримидинон-4, количество которого в большинстве случаев более 90%. При метилировании 6-метил-2-аминобензпиримидинона-4 иодистым метилом образуется равное количество N(2)- и N(3)-изомеров, а метилтозилатом – преобладает N(2)-изомер. Полученные результаты отчетливо показывает, что при переходе от 2-аминобензпиримидинона-4 к его производным, в данном случае к замещенным в 6-ом положении бензпиримидинового цикла электроноакцепторной нитрогруппой, электронодонорной метильной группой и атомом брома, обладающим +M и –I-эффектами, реакционная способность полидентных систем резко меняется.

При метилировании 3-метил-2-аминобензпиримидинона-4 в ДМФА образуются два соединения – 3-метил-2-метиламино- и 1,3-диметил-2-иминобензпиримидиноны-4.

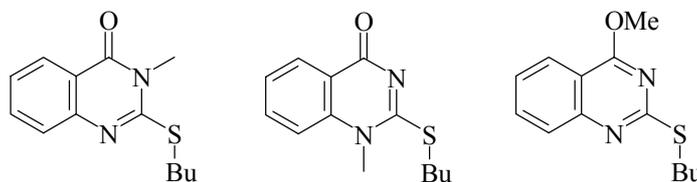
Метилирование 6-замещенных (нитро-, бром-, метил-) 2-тиоксобензпиримидинов-4 протекает по двум направлениям: S- и N(3)-центрам.



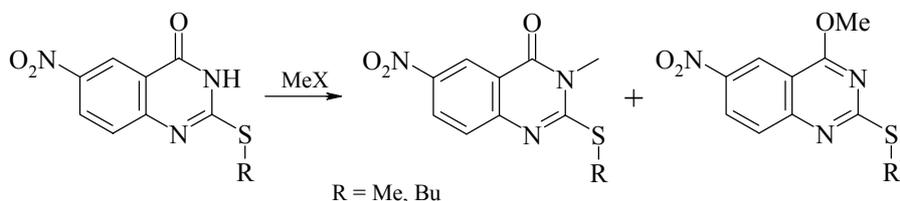
Такие результаты были получены при использовании как иодистого метила, так и метилтозилата в ДМФА. Введение как электронодонорных, так и электроноакцепторных заместителей заметно влияет на направление реакции. Так например, при переходе от 6-метил-2-тиоксобензпиримидинона-4 к его бромпроизводному содержание S-метилпродукта увеличивается.

Метилирование 6-бром-2-тиоксобензпиримидинона-4 иодистым метилом (при 20–25°C и 90–95°C) приводит к образованию исключительно 6-бром-2-метилтиоксобензпиримидинона-4. При метилировании 6-нитро-2-тиоксобензпиримидинона-4 доля S-метилпродукта резко уменьшается и увеличивается количество N(3)-продукта, а в случае использования метилтозилата 6-нитро-2-метил-2-тиоксобензпиримидинон-4 образуется с 61%-ным выходом. В реакции не участвуют атомы N(1) и O.

При метилировании 2-бутилтиоксобензпиримидинона-4 образуются продукты метилирования по N(3)-, N(1)- и O-центрам.



Метилирование 6-нитро-2-метил(бутил)тиобензпиримидинона-4 с иодистым метилом и метилтозилатом приводит к образованию N(3)- и O-метилпродуктов.



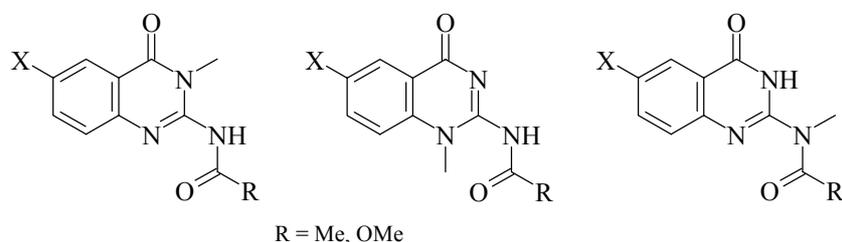
При метилировании 2-ацетиламинобензпиримидинона-4 в спиртовом растворе образуется исключительно 3-метил-2-ацетиламинобензпиримидинон-4. Проведение реакции в ДМФА меняет ее направление, приводя к продуктам метилирования по N(3)-, N(2)-, N(1)-, O-реакционным центрам.

Образование O-метилпродукта наблюдается также при метилировании 6-бром-2-ацетиламинобензпиримидинона-4 в ДМФА, причем при нагревании его доля увеличивается.

Метилирование 6-метил(нитро)производных 2-ацетиламинобензпиримидинона-4 приводит к образованию N(3)- и N(2)-метилпроизводных. В случае 6-нитро-2-ацетиламинобензпиримидинона-4 в основном был обнаружен продукт N(3)-метилирования, а в случае 6-метилпроизводного доля продукта метилирования по боковой цепи увеличивается.

Таким образом, на направление реакции метилирования 2-ацетиламинобензпиримидинона-4 существенное влияние оказывает электронный эффект заместителей. Электронодонорные заместители направляют метилирование по боковой цепи, тогда как электроноакцепторные увеличивают содержание продуктов N(3)-метилирования. С увеличением полярности растворителей и "жесткости" алкилирующего агента количество продуктов по более "жесткому" атому азота увеличивается.

При метилировании 6-нитро-, бром-, метилпроизводных 2-метоксикарбонил-аминобензпиримидинона-4 [4] с иодистым метилом и метилтозилатом в спирте и ДМФА образуется смесь N(3)-, N(2)- и N(1)-метилзамещенных; в случае бромпроизводного N(2)-метилизомер не обнаружен. В случае метилирования метилтозилатом содержание N(3)-метилпроизводного уменьшается и увеличивается доля N(1)- или N(2)-метилзамещенных. Эти данные согласуются с принципом ЖМКО.



Таким образом, на реакции алкилирования неконденсированных и конденсированных с тиофеновым, бензольным и пиридиновым ядрами пиримидинонов оказывает влияние ряд факторов: природа гетерокольца, заместителей в ароматическом цикле, природа гетероатома у С(2) и заместителей в них, эффект среды, температура, природа алкилирующего агента и др.

### **Литература**

1. Юн Л.М., Янгибаев С., Шахидятов Х.М. и др., *ХГС* **1986** (9) 1236.
2. Ходжаниязов Х.У., Ураков Б.А., Шахидятов Х.М., *Докл. АН* **1996** (10).
3. Ходжаниязов Х.У., Ураков Б.А., Шахидятов Х.М., *Докл. АН* **2000** (9) 35.
4. *Защита растений* **1990** (2) 36.

## **Дизайн, синтез и фармакологические исследования производных дикарбоновых кислот**

Черных В.П.

*Национальный фармацевтический университет Украины  
61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53*

Целенаправленный синтез высокоэффективных и малотоксичных лекарственных препаратов – важнейшее направление фармацевтической науки. Выпуск на рынок нового лекарственного средства требует проведения длительных комплексных исследований и значительных материальных затрат. Несмотря на огромный ассортимент используемых лекарств и трудности при создании новых препаратов, ведущие фармацевтические фирмы продолжают вести разработки оригинальных препаратов. Причины, которые побуждают заниматься данной проблемой, различны: резистентность возбудителей болезней, толерантность к известным лекарственным препаратам, ослабление иммунной системы человека, ухудшение экологической обстановки, рост вирусных заболеваний и т.д.

Ключевые этапы целенаправленного поиска и разработки новых лекарственных средств включают конструирование базовых структур и синтез библиотек биологически активных веществ (БАВ), изучение физико-химических свойств соединений, биологический скрининг, установление зависимости "структура–активность", отбор наиболее перспективных веществ, разработка АНД, углубленные клинические исследования и доведение БАВ до лекарственного препарата.

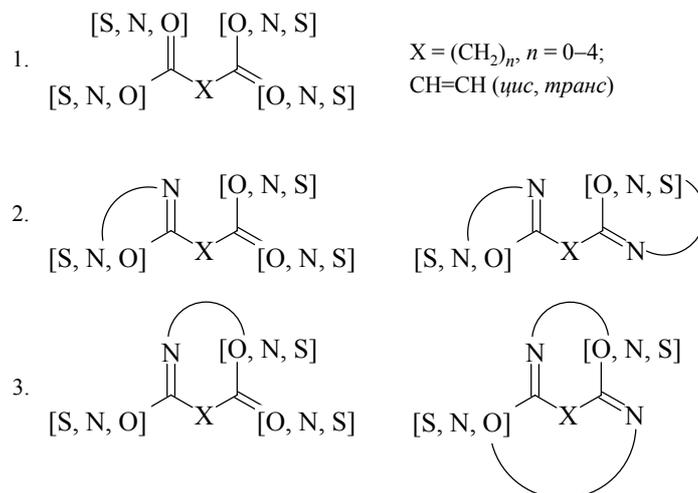
Последние достижения медицинской химии: виртуальный скрининг, комбинаторный синтез, 3D-QSAR, высокопроизводительный скрининг на биологических объектах позволяют существенно интенсифицировать данный процесс, сокращая время поиска соединений – лидеров и соединений – кандидатов в лекарство.

Одним из научных направлений Национального фармацевтического университета является конструирование и синтез новых лекарственных препаратов в ряду ациклических и гетероциклических производных дикарбоновых кислот. Введение остатков дикарбоновых кислот в молекулу приводит к существенному снижению токсичности и к изменениям выраженности биоэффектов, что подтверждено результатами изучения острой токсичности и фармакологического скрининга полученных систематических рядов [1–3].

Синтез гетероциклов, в состав которых входят дескрипторные центры с модифицированной карбоксильной группой, способной высвободиться в процессе метаболизма, является одним из направлений конструирования БАВ. Конструирование библиотек таких соединений осуществлялось по трем направлениям:

- синтез производных дикарбоновых кислот линейного строения, в том числе и модификация структуры известных БАВ связыванием их с остатками дикарбоксильной природы;
- синтез соединений, у которых один из остатков дикарбоновой кислоты включен в структуру гетероциклической системы;
- построение конденсированных и мостиковых гетероциклических систем, в которых обе карбоксильные группы являются составной частью гетероцикла.

**Базовые структуры с фармакофорами дикарбоксильной природы, использованные для конструирования БАВ**

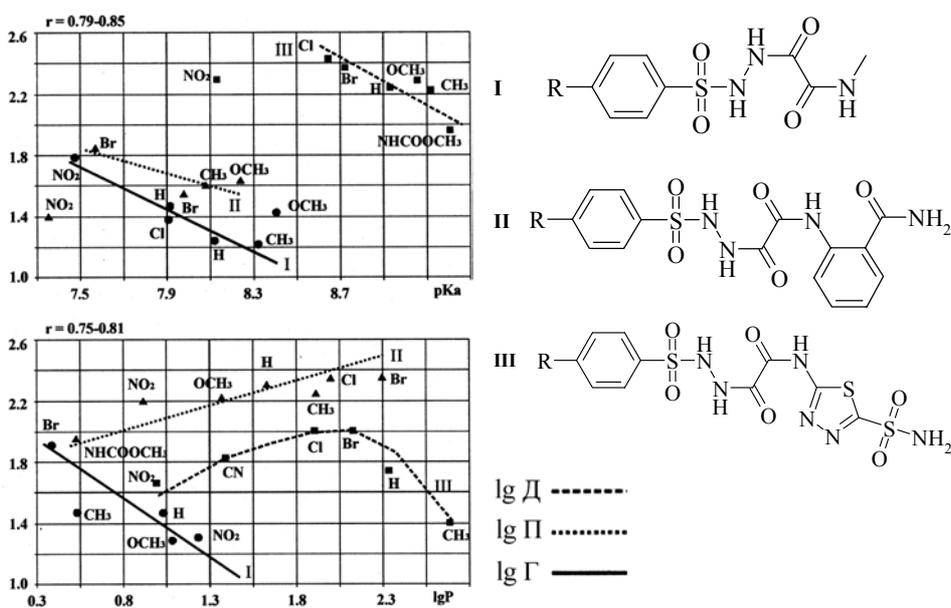


Для синтеза БАВ первой группы соединений мы использовали большой арсенал синтетических методов [4–8]. Следует отметить, что зачастую получить несимметричные производные дикарбоновых кислот известными методами не удавалось, или они получались с очень низкими выходами (менее 10–15%) [9–10]. В таких случаях были использованы N-замещенные имиды дикарбоновых кислот, что позволило синтезировать бифункциональные производные дикарбоновых кислот с выходами до 90% [11, 12].

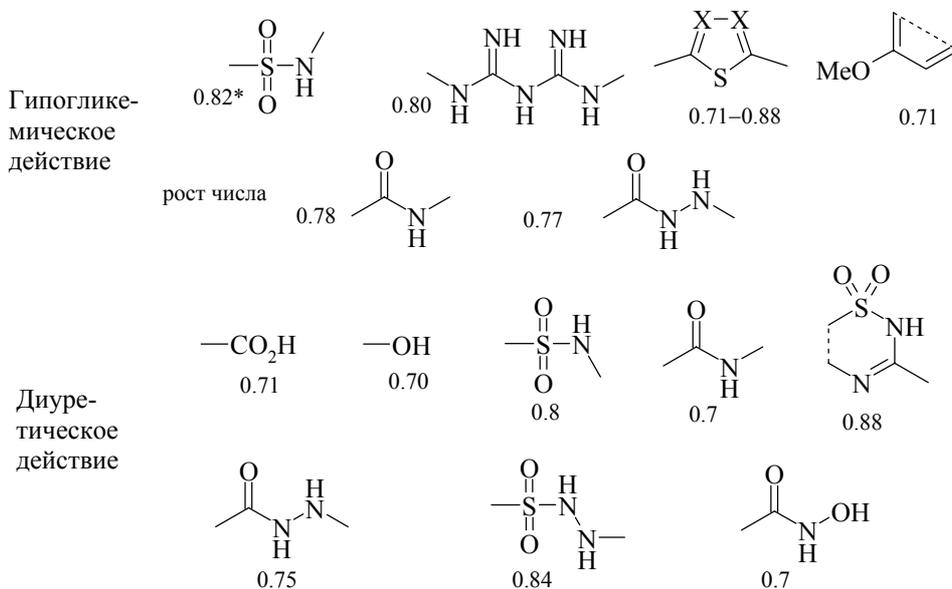
Для последующего конструирования БАВ на основе базовых структур линейного строения был использован комплексный подход, заключающийся в совместном применении методов компьютерного прогнозирования и корреляционного анализа связи биологической активности с физико-химическими параметрами, такими как  $\sigma$ -константы, рК, характеристические частоты ИК спектров, потенциалы полуволны, коэффициенты распределения и т.п. [13–15]. Нами установлено, что сахароснижающий, диуретический и противовоспалительный эффекты возрастают симбатно увеличению кислотности БАВ, антигипоксическое и гипогликемическое действия коррелируют с потенциалами полуволны электрохимического восстановления, а влияние липофильного фактора веществ на проявление биоэффекта имеет в большинстве случаев параболический характер [16, 17].

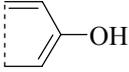
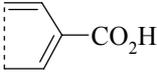
Обнаруженные закономерности были использованы для интерпретации механизмов биологического действия. В частности, исследование электрохимического восстановления производных дикарбоновых кислот, содержащих тиadiaзольный и триазольный циклы, позволило высказать предположение о механизме их сахароснижающего действия [18].

А. Зависимость логарифмов индексов гипогликемической активности  $\lg \Gamma$ , противовоспалительной активности  $\lg \Pi$  и диуретической активности  $\lg \Delta$  от констант кислотности (РКа) и логарифмов коэффициентов распределения в системе октанол–вода ( $\lg P$ )

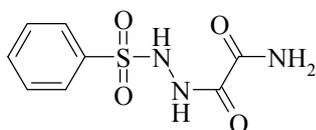


Б. Топологические фрагменты-признаки активности

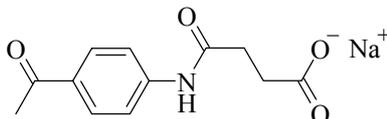


Противо- воспали- тельное действие				ионогенные полярные группы
	0.63	0.71	0.65–0.88 X = O, S, NH; Z, Y = CH, N	

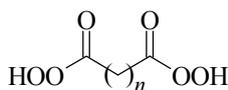
**В. Препараты, разработанные на основе производных дикарбоновых кислот линейной структуры**



"Глисульфазид" – сахароснижающее действие



"Сукцифенат" – гемостатическое действие



"Пероникс" – дезинфицирующее действие

На основе результатов наших исследований создана база данных "структура–активность" и проведен отбор топологических фрагментов-признаков различного вида активности, дана их статистическая оценка [19].

Нами было установлено, что:

- высокую гипогликемическую активность проявляют гетерилсодержащие вещества с двумя или тремя гетероатомами, один из которых является серой; проявлению активности способствует и рост числа карбамидных групп в молекуле;
- диуретическая активность производных дикарбоновых кислот определяется природой фармакофора, который имеет в своей структуре кислотные группировки: высокая диуретическая активность свойственна амидным и гидразидным производным, активным "диуретическим" фармакофором является бензотриадиазинный цикл с окисленным атомом серы;
- противовоспалительную активность обнаруживают соединения, которые содержат в своей структуре ионогенные полярные группы, способные к комплексообразованию.

Выявленные признаки были использованы для направленного поиска БАВ. С помощью компьютерного прогнозирования активности для соединений этой группы была предсказана гемостатическая активность. Выполнив работу в этом направлении, мы обнаружили эффективные гемостатики, один из которых (сукцифенат) предложен в качестве гемостатического препарата [20].

Дескрипторный анализ структуры БАВ, изучение закономерностей связи биологических эффектов и физико-химических свойств позволили определить условия проявления биологического действия в ряду производных дикарбоновых кислот линейной природы. По результатам комплексных исследований выявлен ряд веществ, превосходящих по своей активности препараты сравнения, некоторые из них предложены в качестве оригинальных лекарственных средств.

Вторым направлением синтеза БАВ стало получение соединений, у которых одна карбоксильная группа фрагмента дикарбоновой кислоты включена в структуру гетероциклической системы.

В результате взаимодействия таких *o*-аминных реагентов как *o*-фенилендиамин, антралиловая кислота и *o*-аминобензолсульфамид с ангидридами и *N*-замещенными имидами дикарбоновых кислот были получены соответствующие производные бензимидазол-, хиразолон-, бензотиадиазиндиоксидкарбоновых кислот, обладающие различными видами биологического действия [21–24]. Так, производные бензимидазола, проявляя высокую гипотоническую активность, значительно менее токсичны, чем дибазол. Бензотиадиазины проявляют диуретическое действие, превосходящее в эксперименте гипотиазид и диакарб.

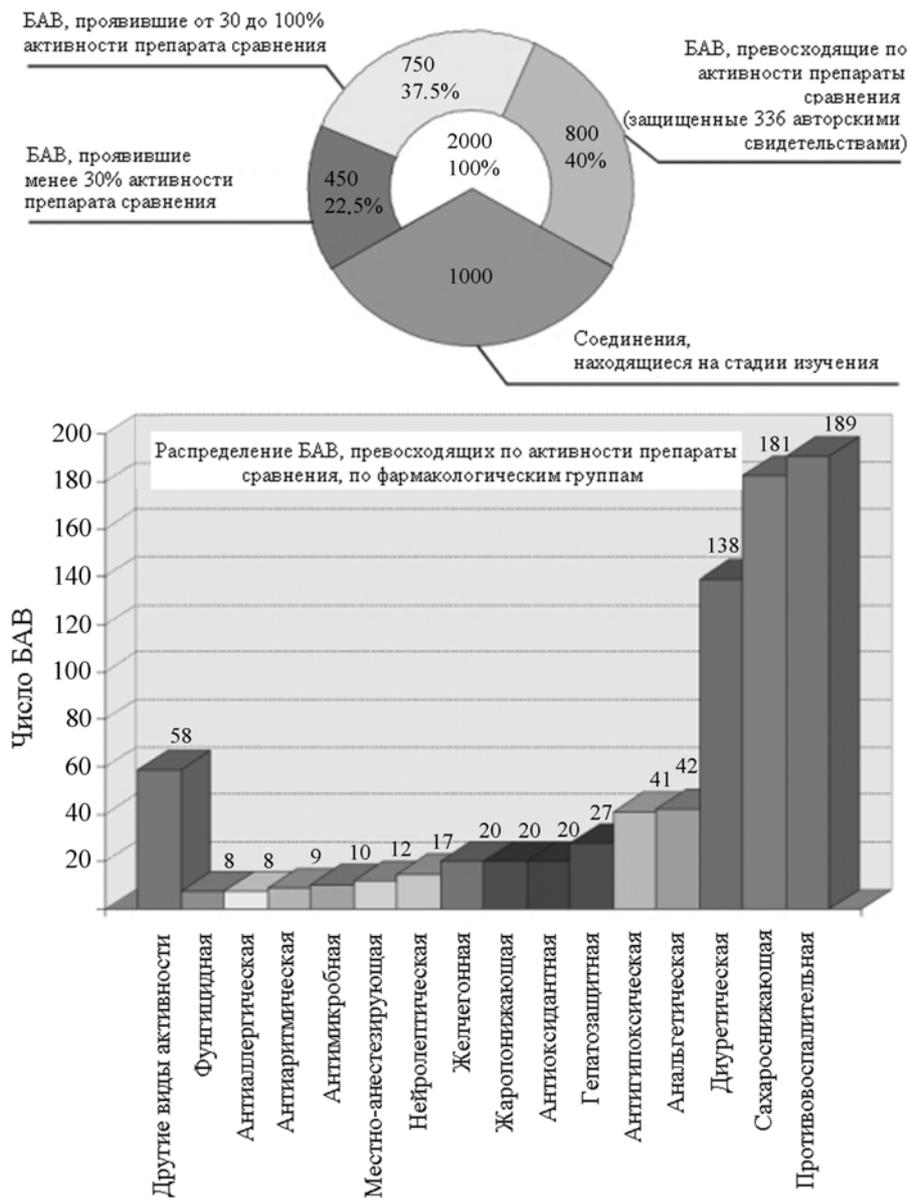
Гидразид антралиловой кислоты в аналогичных превращениях образует соответствующие циклические продукты с выраженным противовоспалительным, желчегонным и антивирусным действием. Интересно, что в процессе синтеза этих структур было выявлено образование трициклических соединений, которые проявляют высокую реакционную способность и позволяют получать различные производные, труднодоступные по другим синтетическим схемам.

Среди гетероциклов, получаемых на основе малоновой кислоты, наше внимание привлекли производные кумарина, которые имеют широкое распространение в природе и представляют собой важную группу БАВ. При изучении реакционной способности 3-замещенных 2-иминокумаринов обнаружена их способность к рециклизации под действием нуклеофильных реагентов с образованием как амидразонов кумарин-3-карбоновых кислот, так и 3-гетерилкумаринов с ядрами оксадиазола, триазола, тиадиазола и др. [25–28].

Особый интерес вызывают конденсированные и мостиковые гетероциклы, относящиеся к третьей группе базовых структур. Они были получены трехкомпонентной конденсацией 3-замещенных кумаринов с кетонами и аммиаком. В зависимости от условий реакции образуются либо бензопиранопиридины, либо метанобензоксазоцины.

Наряду с традиционными методами органического синтеза нами были разработаны методы механохимического синтеза БАВ [29, 30]. В сравнении с жидкофазными процессами, механохимический метод имеет ряд преимуществ: исключается использование растворителей на стадии синтеза, сокращается время проведения реакции и, как правило, повышается выход и чистота целевых продуктов. Кроме того, представляется возможность проведения многостадийных процессов без выделения интермедиатов. Данный метод синтеза органических соединений может служить основой для экономичных экологически чистых и малоотходных технологий производства. Нами он положен в основу механохимической технологии получения оригинального гемостатика [31].

## Результаты фармакологического скрининга синтезированных соединений



Подводя итоги проведенной работы, необходимо отметить, что в ходе выполнения исследований было синтезировано около 3000 веществ, из которых более 2000 были избирательно подвергнуты фармакологическому скринингу по 25 тестам. Оказалось, что из этого числа 800 веществ (40%) превосходят по активности препараты сравнения, 750 соединений (37.5%) проявили активность в пределах 30–100%, а 450 (22.5%) – менее 30% и не представляют интерес как БАВ. Наибольшее число перспективных БАВ найденных в данном классе соединений обладают противовоспалительным, сахароснижающим и диуретическим действием.

### Литература

1. Банний И.П., Черных В.П., Петюнин П.А. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1982** 16 (1) 43.
2. Безуглый П.О., Черных В.П., *Фарм. журн.* **1979** (4) 70.
3. Черных В.П., Синтез, реакционная способность, биологические свойства сульфопроизводных амидов и гидразидов щавелевой кислоты, *Дисс. д-ра фарм. наук*, Харьков, 1977.
4. Черных В.П., Банний И.П., Макурина В.И. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1978** 12 (12) 79.
5. Черных В.П., Булада Ж.П., Безуглый П.А. и др., *Реакц. спос. орг. соедин.* **1979** 16 (1)(57) 108.
6. Черных В.П., Гридасов В.И., *Фарм. журн.* **1978** (5) 42.
7. Черных В.П., Макурина В.А., Безуглый П.А. и др., *Реакц. спос. орг. соедин.* **1979** 16 (1)(57) 40.
8. Черних В.П., Банний И.П., Зубкова И.В. та ін., *Фарм. журн.* **1985** (5) 43.
9. Черних В.П., Булада Ж.П., Безуглый П.О. та ін., *Фарм. журн.* **1981** (3) 35.
10. Черных В.П., Булада Ж.П., Безуглый П.А. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1980** 14 (2) 33.
11. Черних В.П., Кабачний В.І., Сопельник О.М. та ін., *Фарм. журн.* **1982** (5) 64.
12. Черних В.П., Кабачний В.І., Безуглый П.О., *Фарм. журн.* **1981** (6) 29.
13. Черних В.П., Макурина В.І., Тімашева І.М. та ін., *Фарм. журн.* **1978** (6) 47.
14. Дроговоз С.М., Черных В.П., Яковлева Л.В. и др., *Фармакология и токсикология* **1983** 46 (5) 32.
15. Черних В.П., Сопельник О.М., Кабачний В.І. та ін., *Фарм. журн.* **1983** (5) 26.
16. Черных В.П., Макурина В.И., Кабачный В.И. и др., *Журн. физ. хим.* **1981** 55 (7) 1893.
17. Черных В.П., Макурина В.А., Петюнин П.А., *Укр. хим. журн.* **1974** 40 (4) 414.
18. Черных В.П., Макурина В.И., Джан-Темирова Т.С. и др., *Фармакология и токсикология* **1979** 42 (3) 285.
19. Черных В.П., Макурина В.І., *Фарм. журн.* **1979** (2) 44.
20. Черних В.П., Гриценко І.С., Гридасов В.І. та ін., *Фарм. журн.* **1991** (4) 48.
21. Шаповалов В.А., Булада Ж.П., Безуглый П.А. и др., *ЖОХ* **1982** 18 (12) 2580.
22. Шевченко А.Е., Дьяченко З.И., Тихова Л.И., *Тез. науч. конф. III съезда фармацевтов Узбекистана*, Ташкент, 1987, с. 167.
23. Черних В.П., Чувурін О.В., Яковлева Л.В. та ін., *Фарм. журн.* **1983** (1) 44.

24. Макурина В.И., Черных В.П., Гриценко И.С., *Реакц. спос. орг. соедин.* **1983** 20 (1)(68) 94.
25. Журавель И.А., Коваленко С.Н., Черных В.П. и др., *Фарм. журн.* **1991** (4) 72.
26. Коваленко С.Н., Черных В.П., Белоконь Я.В. и др., в сб. *Тр. Казанского мед. ин-та*, Казань, 1995, №3, с. 189.
27. Белоконь Я.В., Коваленко С.Н., Силин А.В. и др., *ХГС* **1997** (10) 1345.
28. Коваленко С.Н., Зубков В.А., Черных В.П. и др., *ХГС* **1996** (2) 186.
29. Gritsenko I.S., Chernych V.P., Tihova и др., *Сибир. хим. журн.* **1991** (5) 73.
30. Chuev V.P., Lyagina L.A., Kovalenko S.N., Ivanov Ye.Yu., *Сибир. хим. журн.* **1991** (5) 158.
31. Чуев В.П., Лягина Л.А., Гриценко И.С. и др., А. с. СССР 1 744 945.

## Синтез кислород- и серусодержащих конденсированных гетероциклов на основе ацетиленовых производных хинонов

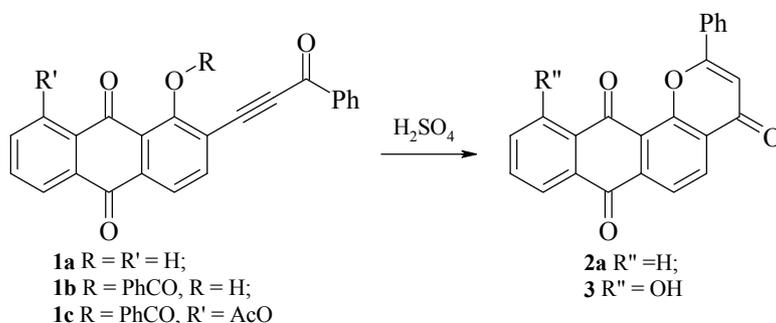
Шварцберг М.С., Иванчикова И.Д., Мжельская М.А.

*Институт химической кинетики и горения Сибирского отделения РАН  
630090, Новосибирск, ул. Институтская, 3*

4*H*-Антра[1,2-*b*]пирановая система представляет циклический остов природных противоопухолевых антибиотиков группы кидамицина [1–3] и их биологически активных аналогов, получаемых биохимическими способами [4–6]. В связи с этим нами изучены возможные пути построения этой системы с применением в качестве ключевых предшественников ацетиленовых производных антрахинонов. Такими ацетиленовыми производными, очевидно, могут быть доступные 2-ацилэтинил-1-гидроксиантрахиноны. Простейший путь превращения этих ацетиленовых кетонов в целевые продукты – циклизация в условиях гидратации по тройной связи.

На модельном примере бензоилэтинилпроизводного **1a** показано, что реакция легко протекает при непродолжительном нагревании в конц.  $H_2SO_4$ . В тех же условиях возможно препаративно одностадийное получение антрапирантрионов **2a**, **3** из предшественников ацилэтинил(гидрокси)антрахинонов **1b**, **c**, имеющих ацильную защиту гидроксильной группы. Выходы трионов **2a**, **3** 70–90% (схема 1).

Схема 1



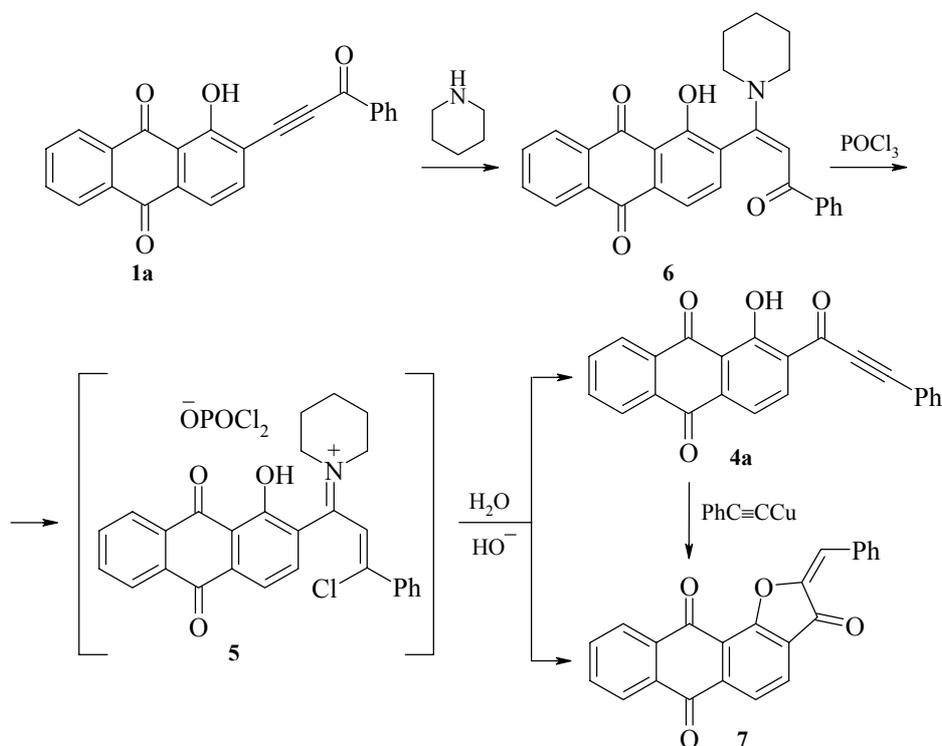
Этот метод образования  $\gamma$ -пиранового кольца, к сожалению, малопригоден для соединений, которые содержат группы, чувствительные к кислотам. В то же время, кидамициновые антибиотики имеют в положении 2 антрапиранового ядра непредельные или эпоксидные заместители и поэтому применение сильноокислых сред в процессе их получения едва ли возможно. В иных же условиях исходные ацетиленовые кетоны, имеющие тройную связь в  $\alpha, \beta$ -положении заместителя, более склонны циклизоваться с замыканием 5-членного, нежели 6-членного гетероцикла.

Было предположено, что перемещение в ацетиленовом кетоне карбонильной группы из  $\gamma$ - в  $\alpha$ -положение облегчит образование пиранового кольца и позволит

осуществить циклизацию в достаточно мягких условиях. 1-Гидрокси-2-(1-оксо-3-фенилпропинил)антрахинон **4a** был получен изомеризацией 2-бензоилэтинил-1-гидроксиантрахинона **1a**. Способ изомеризации включает присоединение амина, получение иминиевой соли **5** действием на аддукт **6**  $\text{POCl}_3$  и ее щелочной гидролиз [7].

Однако, как оказалось, получение 1-гидрокси-2-(1-оксо-3-фенилпропинил)антрахинона **4a** этим путем сопровождается его частичной циклизацией в 2-бензилиденантра[1,2-*b*]фуран-3,6,11-трион **7**. Кетон **4a** полностью циклизуется в антрафурантрион **7** в присутствии  $\text{CuC}\equiv\text{CPh}$  в толуоле при нагревании (схема 2).

Схема 2

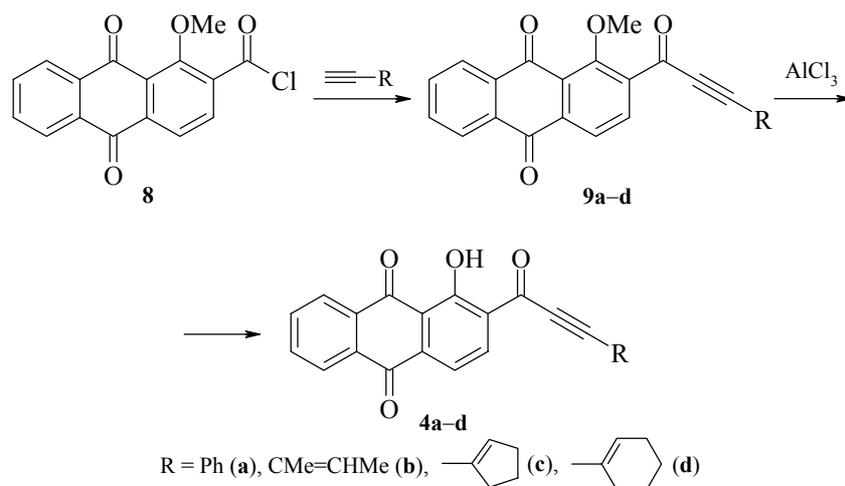


Таким образом, перемещение карбонильной группы в ацетиленовом кетоне не устраняет возможность образования 5-членного фуранового цикла, а рассмотренный метод не позволяет однонаправленно и с высоким выходом получать этот кетон.

Циклизации продукта в процессе изомеризации можно избежать, введя защиту гидроксильной группы в исходных ацилэтинильных соединениях. Тем не менее, этот метод получения антрахинонилацетиленилкетонов не может иметь общего значения, так как при замене в исходных кетонах фенильной группы реакционными непредельными, эпоксидными и др. группами неизбежно взаимодействие последних с реагентами, применяющимися в многостадийном процессе изомеризации.

Поэтому был разработан альтернативный путь синтеза гидроксиантрахинонилацетиленилкетонов **4**, заключающийся в каталитическом ацилировании терминальных ацетиленовых соединений хлорангидридом 1-метоксиантрахинон-2-карбоновой кислоты **8** с последующим снятием метильной защиты гидроксильной группы. Первая стадия проводится в присутствии Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CuI и Et<sub>3</sub>N в бензоле при 10–20°C; выходы **9a–d** 67–87% (схема 3).

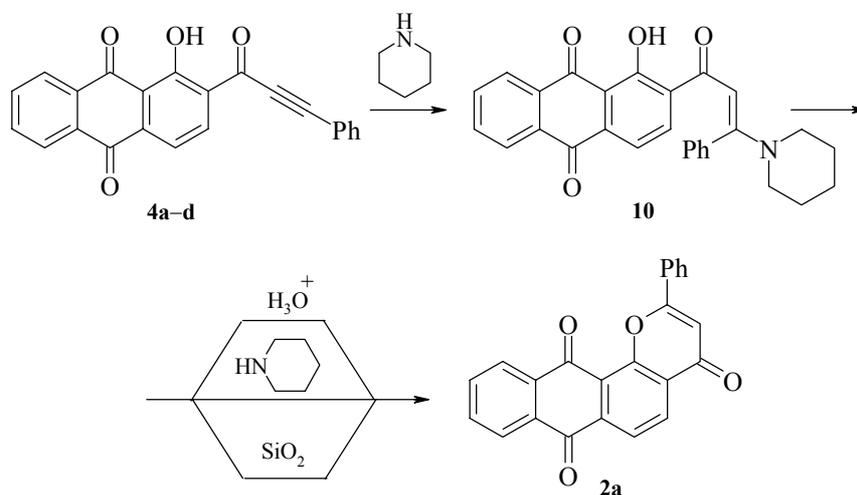
Схема 3



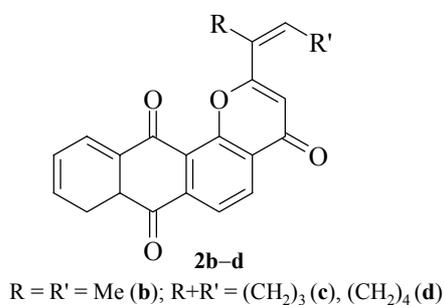
Полученные *виц*-ацилэтинил(метокси)антрахиноны **9a–d**, благодаря присутствию карбонильной группы в α-положении непредельного заместителя, деметилируются под действием кислот Льюиса в исключительно мягких условиях (выходы **4a–d** 55–90%).

Для нахождения общего способа циклизации, приложимого к лабильным высоконепредельным гидроксикетонам, было изучено превращение 1-гидрокси-2-(1-оксо-3-фенилпропинил)антрахинона **4a** в фенилантрапирантрион **2a** в различных условиях.

Очевидно, что для направленного образования 6-членного цикла необходимо сближение в пространстве кислорода гидроксильной группы и атома углерода в γ-положении кетоацетиленового заместителя. Это легко достигается присоединением вторичного амина, например пиперидина, по тройной связи исходного кетона. Показано, что получающийся аддукт – 1-гидрокси-2-(1-оксо-3-пиперидино-3-фенилпропенил)антрахинон **10** циклизуется с замыканием γ-пиронового кольца как в сравнительно мягких условиях кислотного гидролиза, так и путем основно-каталитического внутримолекулярного нуклеофильного замещения диалкиламиногруппы. Однако наиболее мягким способом является циклизация аддукта на адсорбенте – SiO<sub>2</sub>. Аддукт наносится на адсорбент в CHCl<sub>3</sub> и элюируется после изменения цвета адсорбированного вещества. Выход 2-фенилантра[1,2-*b*]пиран-4,7,12-триона **2a** 82% (схема 4).



Разработанный метод, включающий нуклеофильное присоединение вторичного амина по тройной связи и циклизацию аддукта на силикагеле, с успехом распространен на гидроксидантрахинонил(винилэтинил)кетоны **4b–d** и открывает путь к решению проблемы построения антра[1,2-*b*]пиран-4,7,12-трионовой системы, содержащей как и в биоактивных природных соединениях в положении 2 непредельные заместители.

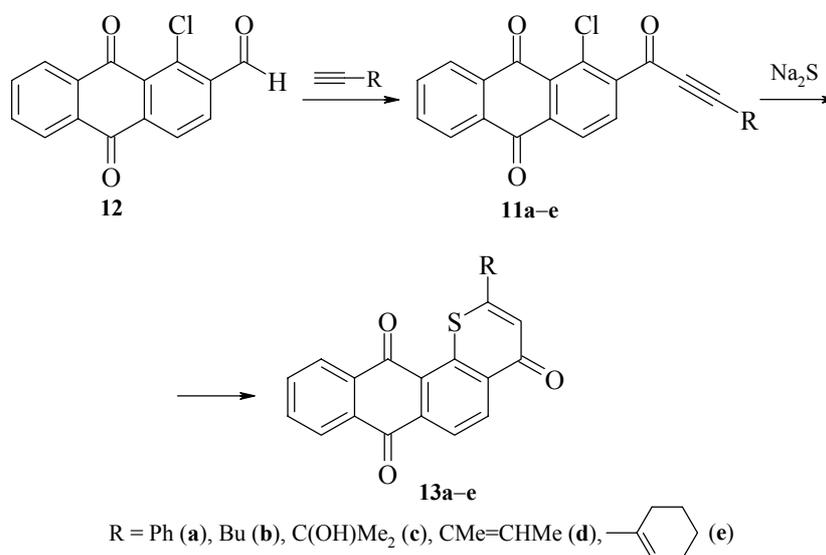


Известно, что введение атома серы в фармакофорную гетероциклическую структуру может изменять характер биологической активности соединения или снижать побочный эффект лекарственного препарата при сохранении его основного действия. Учитывая это, мы сочли целесообразным проверить возможность синтеза тиопирановой структуры используя тот же "ацетиленовый подход". В качестве базисных ацетиленов были выбраны 2-(1-оксоалкин-2-ил-1)-1-хлорантрахиноны **11a–e**. Эти кетоны получали ацилированием терминальных ацетиленов хлорангидридом 1-хлорантрахинон-2-карбоновой кислоты **12** в системе Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–CuI–NEt<sub>3</sub>–бензол с выходами 55–70%. В положении 1 антрахинона атом хлора подвижен и может легко замещаться под действием нуклеофилов.

В оксоалкинильных производных он дополнительно активирован соседним заместителем. С другой стороны, тройная связь в заместителе имеет повышенную электрофильность и также легко способна взаимодействовать с нуклеофилами. Поэтому предполагалось, что 2-(1-оксоалкин-2-ил-1)-1-хлорантрахиноны **11** должны вступать в реакцию циклоконденсации с  $\text{Na}_2\text{S}$  в мягких условиях, что особенно важно в синтезе гетероциклов, имеющих химически чувствительные заместители.

Установлено, что хлорацетиленовые кетоны **11a–e** энергично реагируют с  $\text{Na}_2\text{S}$  в 95%-ном этаноле при кратковременном нагревании (выходы **13a–e** 55–90%) (схема 5).

Схема 5



При циклоконденсации образование 5-членного гетероцикла не наблюдается.

Таким образом, гетероциклизация ацетиленовых кетонов производных антрахинона является удобным методом построения антрапирановой и антрапирирановой структур, в том числе содержащих в положении 2 химически лабильные заместители.

## Литература

1. Ho yakawa I., Furukawa M., Ohta G., *Tetrahedron* **1975** 31 2989.
2. Brill G.M., McAlpine J.B., Whittern D.N., Buko A.M., *J. Antibiot.* **1990** 43 229.
3. Sequin U., *Tetrahedron* **1978** 34 761.
4. Патент Японии 61/189 280; *Chem. Abstr.* **1987** 106 65844e.
5. Патент Европы 326 173; *Chem. Abstr.* **1990** 113 22200u.
6. Патент Японии 61/224 992; *Chem. Abstr.* **1987** 106 137013h.
7. Шварцберг М.С., Феденок Л.Г., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1990** 2094.

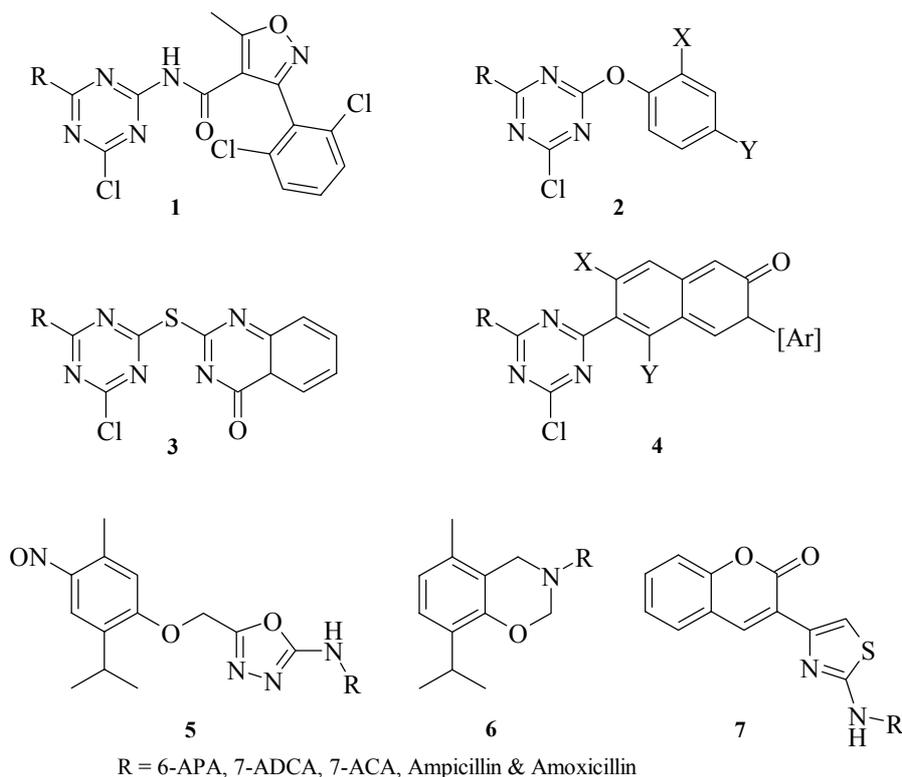
## Semisynthetic penicillins

Shelar A.R., Hilage N.P., Shelar M.A., Rashinkar G.S., Anbhule P.V.,  
Waghmare R.A., Shabadi C.V., Adure A.S.

Department of Chemistry, Shivaji University, Kolhapur, 416004 India  
e-mail: ashokshelar08@rediffmail.com

The penicillins constitute one of the most important groups of antibiotics. New derivatives of the basic penicillin nucleus are being reported every year. These have unique advantages and are currently the drugs of choice for a large number of infectious diseases. The innovations in antibiotic treatment have been dominated by several new and intrinsically active broad-spectrum antibiotics. These include semisynthetic penicillins, such as ampicillin, amoxicillin, and cephalosporins (cefazolin, cephalexin, cefadroxyl, etc.). A large number of the semisynthetic penicillins are the side-chain analogs of penicillins and cephalosporins derived from natural sources.

Scheme 1



In recent years however, the bacterial resistance to these antibiotics is found to be increasing at an alarming rate due to their overuse and sometimes misuse. As a result, successful treatment of bacterial infection is threatened and there is a growing urgency for newer antibiotics.

In our scheme for making a large number of new analogs of penicillin and cephalosporin, we were attracted by the structural features of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine because of (a) its similarity to acyl and aroyl chlorides which, when attached to 6-amino penicillanic acid, 7-aminodesoxy cephalosporanic acid or 7-amino cephalosporanic acid, may help in forming a stable acylenzyme which is crucial to the inhibition of transpeptidase activity by arresting the growth of bacteria and (b) high reactivity of mono- and di-substituted cyanuryl derivatives in nucleophilic substitution reactions.

The structures of some semisynthetic penicillins reported by us are shown in Scheme 1.

### References

1. Adure A.S., Shelar A.R., *Ind. J. Chem., Sect. B* **1994** 33 (8) 759.
2. Shabadi C.V., Shelar B.A., Shelar A.R., *Ind. Drugs* **1997** 34 (9) 508.
3. Shelar A.R., Adure A.S., Shelar M.A., *Ind. J. Chem., Sect. B* **1998** 37 (4) 358.
4. Shabadi C.V., Shelar M.A., Shelar A.R., *Ind. Drugs* **1998** 35 (8) 488.
5. Shabadi C.V., Shelar B.A., Shelar A.R., *Ind. Drugs* **1998** 35 (12) 766.
6. Shabadi C.V., Shelar B.A., Shelar A.R., *Ind. J. Chem., Sect. B* **1999** 38 (4) 508.
7. Shelar B.A., Shelar M.A., Rashinkar G.S., Gaikwad Padma, Hilage N.P., Shelar A.R., *Abstr. Int. Symp. on Drug Discovery and Process Research*, Kolhapur (India), 2003, p. 105.

## **Синтез, структура и свойства замещенных 2-амино-4H-пиранов**

Шестопалов А.М.

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН  
111991, Москва, Ленинский проспект, 47*

Настоящий доклад составлен на основе литературных данных о 2-амино-4H-пиранах за последние 15 лет и по результатам собственных исследований автора.

В докладе рассмотрены перспективы использования 2-амино-4H-пиранов и их производных в качестве лекарственных средств и пестицидов, а также методы синтеза, строение и химические свойства 2-амино-4H-пиранов.

В докладе рассмотрены методы синтеза аннелированных 2-амино-4H-пиранов с бензольным, нафтольным, пиразольным, пиридиновым, пирановым, пиримидиновым и другими гетероциклами, а также методы синтеза 4-спиро-сочлененных 2-аминопиранов с карбоциклами, тетрагидрофураном, тиофеном, пираном, тиопираном и пиперидином.

Постадийный метод синтеза 2-амино-4H-пиранов сводится к предварительному синтезу неопределенных нитрилов или неопределенных карбонильных соединений и последующему взаимодействию их с производными цианоуксусной кислоты или 1,3-дикарбонильными соединениями.

Одностадийный метод синтеза этих соединений представляется как кросс-реакции производных цианоуксусной кислоты, карбонильных соединений и 1,3-дикарбонильных соединений.

На основе собственных исследований автора по строению 2-амино-4H-пиранов рассмотрены вопросы таутомерии, атропоизомерии и стереохимии этих соединений.

В заключение доклада показаны возможности использования 2-амино-4H-пиранов в органическом синтезе.

*Доклад сделан по материалам обзора, полный текст которого опубликован: в кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов", под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 2, с. 534.*

## Новые серусодержащие гетероциклические системы на основе 2,3-дителиоло[5,4-с]хинолин-2-тионов

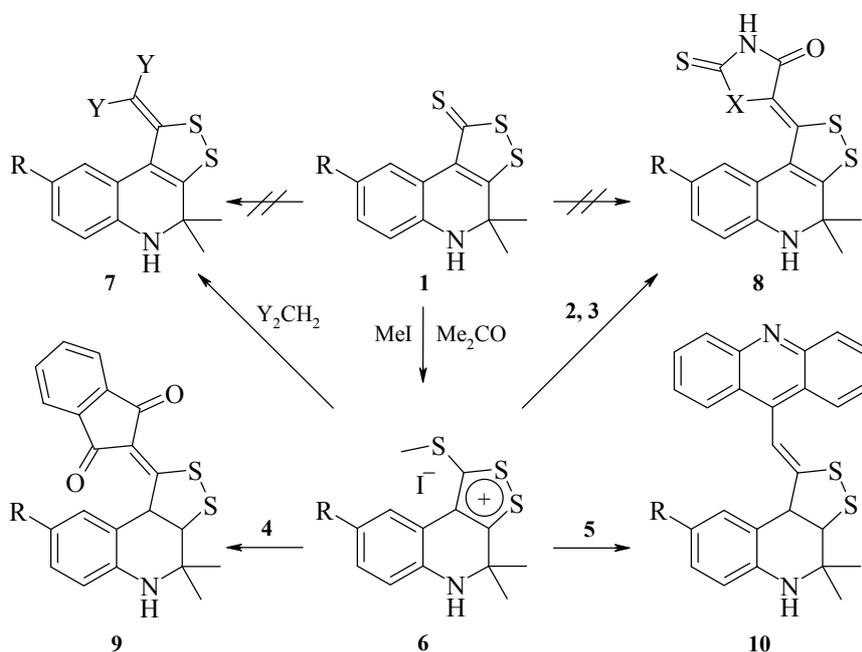
Шихалиев Х.С., Медведева С.М., Лещева Е.В., Соловьев А.С.

Воронежский государственный университет  
394006, Воронеж, Университетская пл., 1

4,5-Дигидро-4,4-диметил-2,3-дителиоло[5,4-с]хинолин-1-тионы **1** обладают бактерицидной и антиоксидантной активностью [1, 2], а также являются регуляторами радикальной полимеризации [3]. Нами изучена возможность синтеза на их основе новых линейно связанных и конденсированных серусодержащих гетероциклических систем.

Изучено взаимодействие 2,3-дителиоло[5,4-с]хинолин-1-тионов **1**, содержащих реакционноспособную группу C=S, с некоторыми метиленактивными соединениями: ацетилацетоном, малондинитрилом, диамидом малоновой кислоты, роданином **2**, тиогидантоином **3**, 1,3-индандионом **4**, 9-метилакридином **5**.

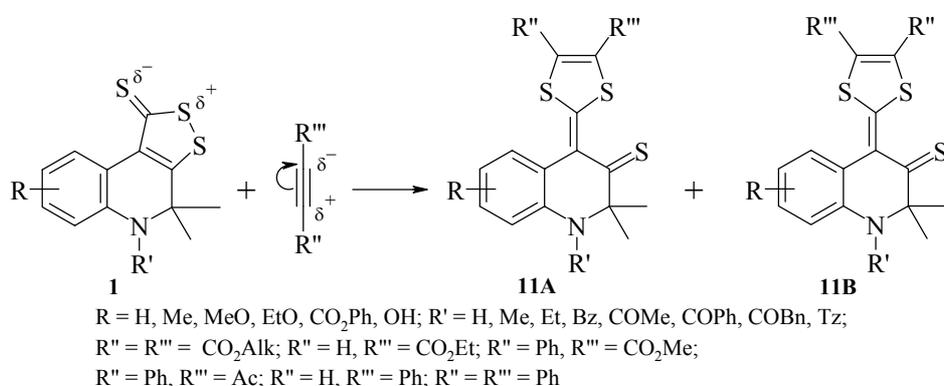
Оказалось, что сами 2,3-дителиоло[5,4-с]хинолин-1-тионы **1** в отсутствие основных катализаторов не взаимодействуют с перечисленными метиленактивными соединениями.



R = H, Me; X = S, NH; Y = Ac, CONH<sub>2</sub>, CN

Конденсация метиленактивных соединений гладко протекает с иодметилатами 2,3-дителиоло[5,4-*c*]хинолин-1-тионов **6**, имеющими хорошую уходящую метилмеркаптогруппу. При этом конденсация успешно протекает как в кислой среде (уксусная кислота), так и в основной среде (изопропанол–пиридин) и приводит с выходами 50–80% к 8-*R*-4,5-дигидро-4,4-диметил-2,3-дителиоло[5,4-*c*]хинолин-1-иденам **7–10**.

2,3-Дителиоло[5,4-*c*]хинолин-1-тионы **1**, имеют  $^+S=C-S^-$  1,3-дипольную систему [4] и могут вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Установлено, что циклоприсоединение эфиров ацетилендикарбоновой кислоты к **1** протекает на холоду при простом перемешивании реагентов в бензоле, толуоле или хлороформе.



Исходя из распределения зарядов в 1,3-дипольном фрагменте 2,3-дителиоло[5,4-*c*]хинолин-1-тионов **1**, аддуктам циклоприсоединения эфиров ацетилендикарбоновой кислоты приписана структура 4-(4',5'- $R''$ -1',3'-дителиолиден-2')-2,2-диметил-1,2-дигидрохинолин-3-тионов **11**.

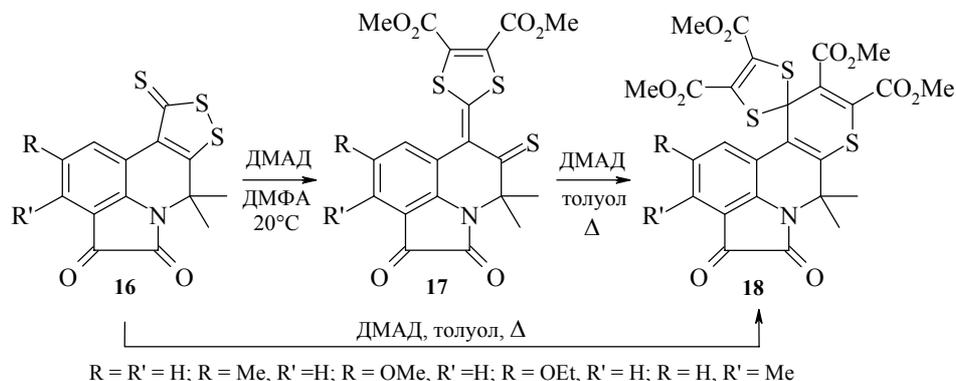
1,3-Диполярное циклоприсоединение несимметричных диполярофилов, таких как эфиры пропиоловой и фенилпропиоловой кислот, 4-фенил-3-бутин-2-он и фенилацетилен, к 2,3-дителиоло[5,4-*c*]хинолин-1-тионам **1** проходит в более жестких условиях из-за снижения электронодефицитности ацетиленовой связи при смене сложноэфирной группы на атом водорода и еще более жестких – при смене на фенильную группу. Время исчерпывающего циклоприсоединения увеличивается при этом от 20 до 100 часов, а сама реакция протекает нерегиоселективно и приводит к смеси двух региоизомеров **A** и **B** в соотношении 4 : 1 ~ 3 : 1.

Из строения этих соединений следует, что они, имея 1,3-диеновую систему, могут участвовать в реакциях диенового синтеза. При изучении реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диалкиловых эфиров ацетилендикарбоновой кислоты к 2,3-дителиоло[5,4-*c*]хинолин-3-тионам **1** обнаружено, что при избытке диполярофила и нагревании помимо целевого продукта циклоприсоединения наблюдается образование еще одного аддукта. Образование этого аддукта может быть связано только с возможностью вступления 1',3'-дителиолиден-2'-хинолин-3-тионов **11**, имеющих  $\alpha,\beta$ -непредельный тиокетонный фрагмент в реакцию диенового синтеза с образованием аддуктов 1 : 2 – новой гетероциклической системы 4',5'-диалкило-





тил-2-(8-R'-9-R''-4,4-диметил-1,2-диоксо-5-тиоксо-1,2,5,6-тетрагидро-4H-пирроло-[3,2,1-*ij*]хинолин-6-илиден)-1,3-дитиоло-4,5-дикарбоксилаты **17**.



Соединения **17** при кипячении реагентов в толуоле вступают в реакцию циклоприсоединения еще с одной молекулой ДМАД по типу реакции Дильса–Альдера. Образующимся при этом аддуктам можно однозначно приписать структуру диметил (4',5'-диметоксикарбонил-1',3'-дитиол-2'-спиро)-11-2-R'-R''-7,7-диметил-4,5-диоксо-4,5,7,11-тетрагидро[3,2,1-*ij*]тиопирано[2,3-*c*]хинолин-9,10-дикарбоксилатов **18**. Последние получены также напрямую при взаимодействии 10-тиоксо-1,2-дитиоло[3,4-*c*]пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-4,5-дионов **16** с двойным избытком ДМАД в кипящем толуоле. При этом выходы целевых продуктов **18**, в первом и втором варианте практически не отличаются и являются достаточно высокими (60–80%).

## Литература

1. Brown J.P., *J. Chem. Soc. C* **1968** 9 1074.
2. Касаикина О.Т., Головина Н.А., Шихалиев Х.С., Шмырева Ж.В., *Изв. РАН, Сер. хим.* **1994** 5 1513.
3. Ожогина О.А., Гольдфейн М., Шихалиев Х.С. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1991** 4 782.
4. Landis P., *Chem. Rev.* **1965** 65 237.

## Синтез и биологическая активность некоторых производных тиофена

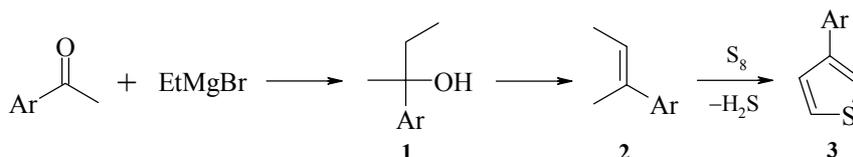
Шкляев Ю.В.

Институт технической химии Уральского отделения РАН  
614990, Пермь, ул. Ленина, 13а

В течение довольно длительного срока химия тиофена развивалась как прикладная область для получения макроциклических производных, для введения фрагмента С-4 в различные соединения и т.п., что нашло свое отражение в монографии [1]. В последние годы наблюдается новый всплеск интереса к химии замещенных тиофенов, связанный, в первую очередь, с получением олигомерных и полимерных производных тиофенов, битиенилов и тиенотиофенов, среди которых обнаружены материалы, проявляющие интересные физические свойства: молекулярные переключатели, органические полупроводники и сверхпроводники и т.п. [2–4]. Вместе с тем не прекращаются и работы, связанные с изучением биологической активности производных тиофена. Из отечественной литературы известна только одна монография, посвященная систематическому изучению некоторых производных тиофена и битиенила как перспективных антисептиков новой группы [5]. Представляло интерес изучить поведение карбонильных соединений замещенных тиофенов и полученных из них гидразонов по отношению к грамположительным (*St. aureus 209-P*) и грамотрицательным (*E. coli 675*) микробам.

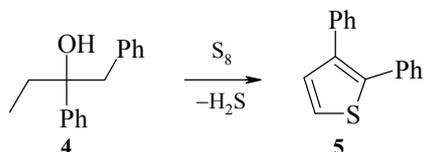
Для выяснения влияния характера и роли заместителей в тиофеновом ядре нами были синтезированы 2-ацетилтиофены и этиловые эфиры тиенил-2-глиоксильных кислот как для незамещенного в ядре тиофена, так и содержащего арильные, арил-метильные, диарильные и 3-(4'-фторфенил)- и 3-(4'-метоксифенил)-заместители.

Основным методом синтеза арилсодержащих тиофенов **3** является разработанная Воронковым М.Г. реакция арилзамещенных бутенов **2** с серой при 220°C [6].



Данным методом можно получать разнообразные арил-, арилметил- и диарил-тиофены, причем арильный заместитель может находиться как в α-, так и в β-положении тиофенового ядра. К недостаткам этого метода относится применение элементной ртути на стадии выделения целевого продукта и необходимость выделения непредельного соединения типа **2** из первоначально образующегося спирта **1**. При более внимательном рассмотрении схемы этой реакции, естественно было предположить, что выделения арилзамещенного бутена **2** можно избежать. Действи-

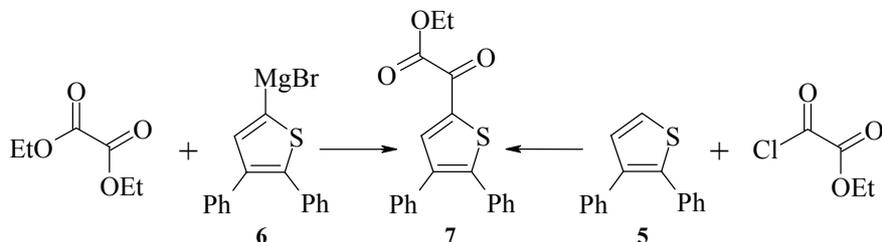
тельно, при нагревании 1,2-дифенилбутанола-2 **4** с серой при 250°C в течение 2 ч с выходом 47% образуется 2,3-дифенилтиофен **5** [7].



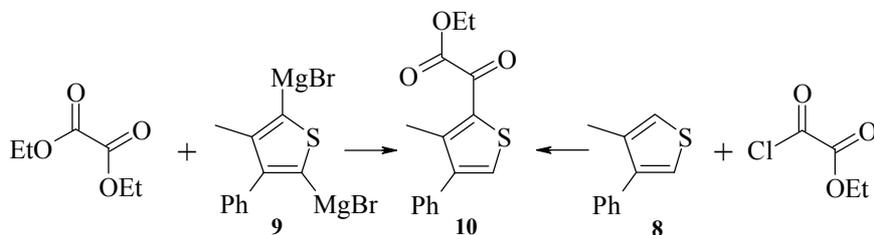
Кроме того в ходе исследования было установлено, что и обработка реакционной массы жидкой ртутью может быть исключена и заменена промыванием бензольного раствора реакционной смеси 40% едким натром с последующей отгонкой растворителя и перегонкой продукта в вакууме.

Именно так были получены 2,4-дифенил-, 4-метил-2,3-дифенил-, 2-(4'-фторфенил)-3-фенил-, 3-(4'-фторфенил)-2-фенил- и 3-метил-4-(4'-метоксифенил)тиофены, которые использовались для получения карбонилзамещенных производных тиофена.

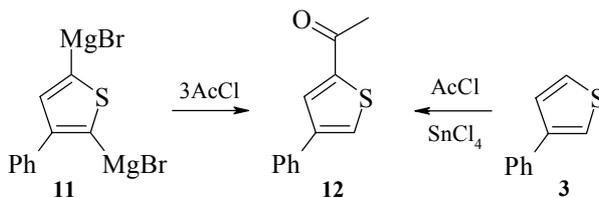
Известно, что основными методами получения карбонильных соединений тиофенового ряда являются реакции ацилирования по Фриделю–Крафтсу, позволяющие получать производные как алифатических, так и ароматических кислот [6]. Получение эфиров  $\alpha$ -кетокислот тиофенового ряда взаимодействием реактивов Гриньяра с диалкилоксалатами описано в монографии [8]. Нами было установлено, что взаимодействие этоксалилхлорида с арилзамещенными тиофенами в присутствии  $\text{SnCl}_4$  в бензоле приводит к получению эфира **7**, как и взаимодействие соответствующих реактивов Гриньяра **6** с диэтилоксалатом.



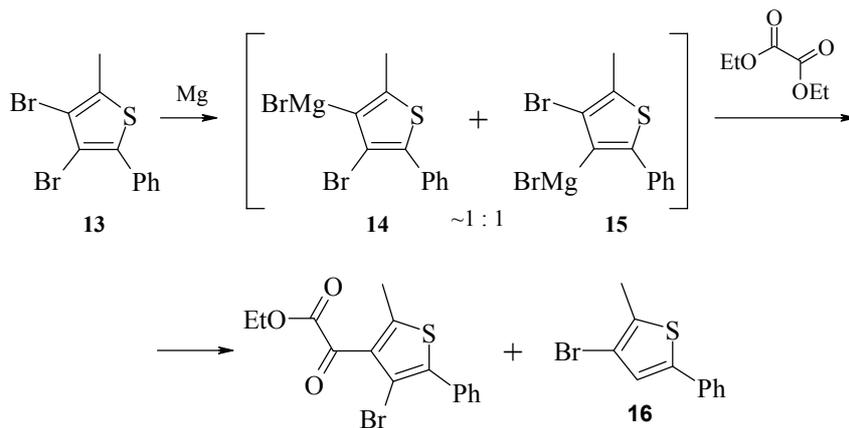
Интересно, что пространственные препятствия, создаваемые  $\beta$ -арильным радикалом, определяют региональность как для магнийорганического синтеза из производного **9**, так и для реакции Фриделя–Крафтса из тиофена **8**. В обоих случаях образуется только эфир **10**.



Так же протекает реакция и при получении 2-ацетилпроизводных арилиотиофенов – 2,5-бис-(броммагний)-3,4-дифенилтиофен не реагирует даже с этоксалилхлоридом в кипящем дибутиловом эфире [9], а 2,5-бис-(броммагний)-3-фенилтиофен **11** при реакции с избытком ацетилхлорида дает только 2-ацетил-4-фенилтиофен **12**. Этот же продукт образуется и при реакции Фриделя–Крафтса из 3-фенилтиофена **3** и AcCl в присутствии SnCl<sub>4</sub> в бензоле.



Данное наблюдение позволило предложить путь синтеза 3-бром-2-метил-5-фенилтиофена **16** из 3,4-дибромтиофена **13**, основанный на различии в реакционной способности реактивов Гриньяра **14** и **15**, содержащих и не содержащих *ortho*-арильный заместитель [10].

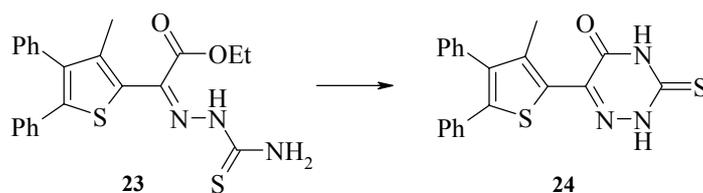


Полученные карбонильные производные тиофенового ряда были испытаны на активность против кишечной палочки и золотистого стафилококка. Как было установлено, все соединения проявляют низкую антимикробную активность, однако отмечено возрастание активности от 1000 мкг/мл до 62.5 мкг/мл при переходе от этилового эфира тиенил-2-глиоксиловой кислоты **17** к этиловому эфиру 4,5-дифенилтиенил-2-глиоксиловой кислоты **18** [11].

Как отмечено в [5], активность самих карбонильных производных тиофена сравнительно невелика, однако она возрастает при появлении в молекуле азометиновой связи. Исходя из этого были получены тиосемикарбазоны (TSC) ряда ацетил- и этоксиглиоксилзамещенных тиофенов и испытана их активность против *E. coli* 675 и *St. aureus* 209-P. Как показало исследование, тиосемикарбазоны 2-ацетилтиофенов в общем малоактивны против указанных штаммов, достигая в

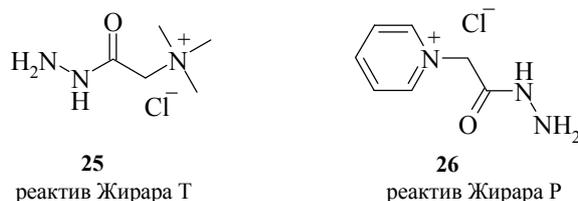
максимуме бактерицидной активности для TSC 2-ацетил-3-метил-4,5-дифенилтиофена, в то же время они проявляют активность против сапрофитных микобактерий *M. smegmatis* штамм ATCC-607, но только в опытах *in vitro*. Наиболее активным из испытанных является TSC 2-ацетил-4,5-дифенилтиофена, бактерицидная активность которого составила 23 мкг/мл (на среде Сотона, данные получены Филитисом Л.Н.).

Вместе с тем, TSC производных тиофенглиоксидов оказались вполне активными против *E. coli 675* и *St. aureus 209-P*. Так, наименьшая бактерицидная активность для TSC этилового эфира тиофен-2-глиоксидовой кислоты **19** составила 250 мкг/мл и 125 мкг/мл, TSC этилового эфира 5-фенилтиенил-2-глиоксидовой кислоты **20** – 125 мкг/мл и 62.5 мкг/мл, аналогичных производных 3-метил-5-фенилтиофена **21** – 62.5 мкг/мл, 4,5-дифенилтиофена **22** – 12.5 и 6.25 мкг/мл, соответственно. Несколько неожиданно активность производного 4-метил-2,3-дифенилтиофена **23** резко снизилась против *E. coli 675* – до 100 мкг/мл и столь же резко повысилась для *St. aureus 209-P* – до 0.78 мкг/мл. Интересно, что активность полученного производного **24** сохраняет ту же тенденцию – для *E. coli 675* бактерицидная концентрация повышается до 187.5 мкг/мл, а для *St. aureus 209-P* – только до 4.6 мкг/мл.

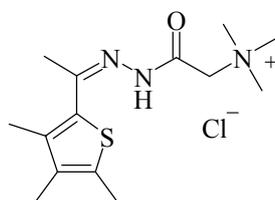


Как можно видеть из приведенного материала, для производных **19–23** возрастание бактерицидной активности идет параллельно возрастанию массы тиофеновой части молекулы (или, что тоже, возрастанию липофильности).

Поскольку с возрастанием липофильности возрастают и экспериментальные трудности при определении активности, связанные с уменьшением растворимости соединений, в качестве гидразонной части молекулы были испытаны хорошо известные реактивы Жирара Т **25** и Р **26** [12].



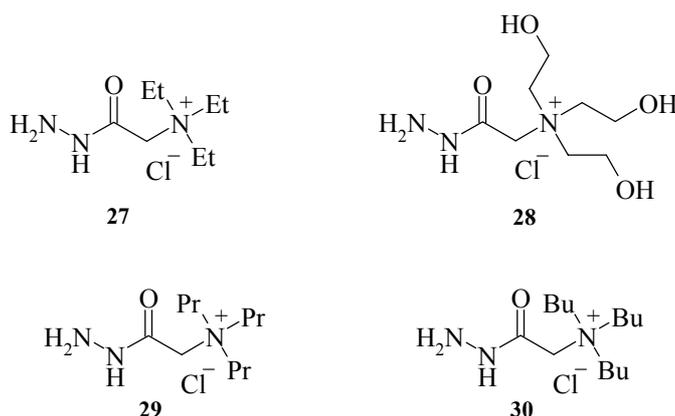
Поскольку триметиламиногруппа входит в состав многих биологически важных соединений, в первую очередь нами были получены именно такие гидразоны 2-ацетилтиофенов. Все они проявили заметную противомикробную активность, причем и в этом случае наблюдается повышение активности соединения с ростом липофильности тиофенового радикала.



**Таблица 1.** Бактерицидная активность тиофеновых производных реактива Жирара Т (мкг/мл)

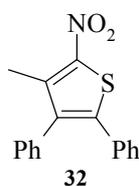
тиофен	<i>E. coli</i> 675	<i>St. aureus</i> 209-P
тиенил-2	500	125
5-фенил-тиенил-2	125	31.2
5-фенил-4-метилтиенил-2	62	15.6
4,5-дифенилтиенил-2	15.6	3.9
3-метил-4,5-дифенилтиенил-2	7.8	2

Для выяснения влияния роли величины триалкиламмониевого фрагмента были получены дериваты с реактивом Жирара Т **25**, а также производные со специально полученными реактивами Жирара **27–30**, которые были проверены на бактерицидную активность. Все указанные производные обладали значительно более низкой бактерицидной активностью, монотонно убывающей с ростом величины радикалов при аммонийном азоте. Причем активность для реактива Жирара Р **26** была меньше, чем для реактива **28**. Общую картину бактерицидной активности для производных 2-ацетилтиофена можно представить следующим образом: реактив Жирара Т >> **27** > **29** > **30** > **28**  $\cong$  **26**. Наивысшую активность проявили производные 2-ацетил-3-метил-4,5-дифенилтиофена, поэтому углубленно изучалась активность только этого соединения.



Таким образом, для рассмотренных производных тиофена, при прочих равных параметрах, определяющим является липофильность тиофеновой части молекулы, а модификация ее реактивами Жирара приводит к обратным результатам – с увеличением величины радикала при аммонийном азоте активность падает.

Вероятно, величина липофильности тиофенового радикала оказывает аналогичное влияние и в других рядах производных. Так, 2-нитротиофен **31** при концентрации 400 мкг/мл оказывает бактериостатическое действие на *St. aureus 209-P*, но не на кишечную палочку [5], тогда как 2-нитро-3-метил-4,5-дифенилтиофен **32** обладает бактерицидной активностью по отношению к обеим культурам в концентрациях соответственно 15.6 и 62.5 мкг/мл.



Микробиологические исследования выполнены Прохоровой Т.С., за что автор выражает ей глубокую признательность.

## Литература

1. Новые направления химии тиофена, под ред. Гольдфарба Я.Л., М.: Наука, 1976.
2. Roncali J., (a) *Chem. Rev.* **1992** 92 711; (b) *Chem. Rev.* **1997** 97 173.
3. Patil A.O., Heeger F., Wudl F., *Chem. Rev.* **1988** 88 183.
4. Oestergard T., Pal A.J., Paloheimo J., *et al.*, *Synth. Met.* **1997** 85 1249.
5. Бучин П.И., Липкин А.Е., *Производные тиофена и битиофена как перспективные антисептики новой группы*, Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1974.
6. Воронков М.Г., Гольштейн Б.Л., *ЖОХ* **1950** 20 (7) 1218.
7. Шкляева Е.В., Шкляев Ю.В., А. с. СССР 1 395 636, *Бюлл. изобрет.* **1988** (18).
8. Лапкин И.И., Дормидонтов Ю.П., Шадрин Л.П., Шкляев Ю.В., *Сложные эфиры α-оксо- и α-оксикислот*, Свердловск: Изд-во УрО АН СССР, 1990, с. 142.
9. Шкляев Ю.В., Дормидонтов Ю.П., Лапкин И.И., *ХГС* **1982** (6) 754.
10. Шкляев Ю.В., Дормидонтов Ю.П., А. с. СССР 1 199 756, *Бюлл. изобрет.* **1985** 47.
11. Шкляев Ю.В., Дормидонтов Ю.П., Лапкин И.И., Прохорова Т.С., в сб. *Получение биологически активных продуктов органического синтеза*, Свердловск: Изд-во УрО АН СССР, 1988, с. 56.
12. (a) Girard A., Sandulesco G., *Helv. Chim. Acta* **1936** 19 1095; (b) Жирар А., *Синтез органических препаратов*, М: Изд-во иностранной литературы, 1949, т. 2, с. 100.

## Реакция Дильса–Альдера 2-изопропенил-2-тиолен-1,1-диоксида в синтезе биологически активных полицикланов

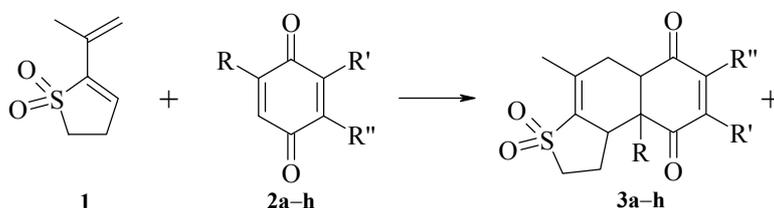
Шульц Э.Э., Вафина Г.Ф., Андреев Г.Н., Толстикова Г.А.

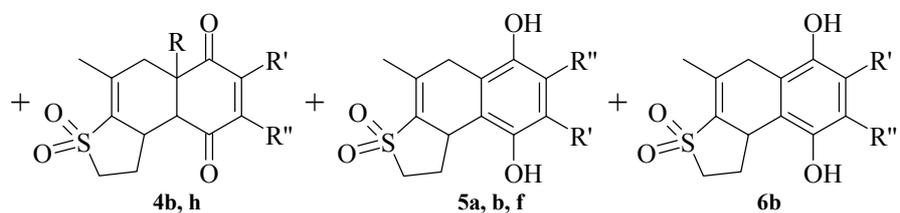
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
Сибирского отделения РАН  
630090, Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 9

Реакция циклоприсоединения с участием сульфонилазамещенных диенов и диенофилов является ценным инструментом в синтезе полициклических соединений уникальных структурных типов. Наиболее полно раскрыт в настоящее время синтетический потенциал сульфоновосодержащих олефинов в плане использования их в качестве ацетиленовых эквивалентов. Это в равной степени относится как к линейным, так и к циклическим ненасыщенным сульфонам. В значительно меньшей степени выявлены пока синтетические возможности доминирующего эффекта заместителя на стереохимию циклоприсоединения, а также возможности синтетических трансформаций аддуктов за счет использования взаимосвязи между вновь введенной двойной связью и серусодержащим заместителем.

Настоящее сообщение обобщает некоторые итоги наших исследований в области синтеза полициклических соединений, содержащих тиоландиоксидный фрагмент.

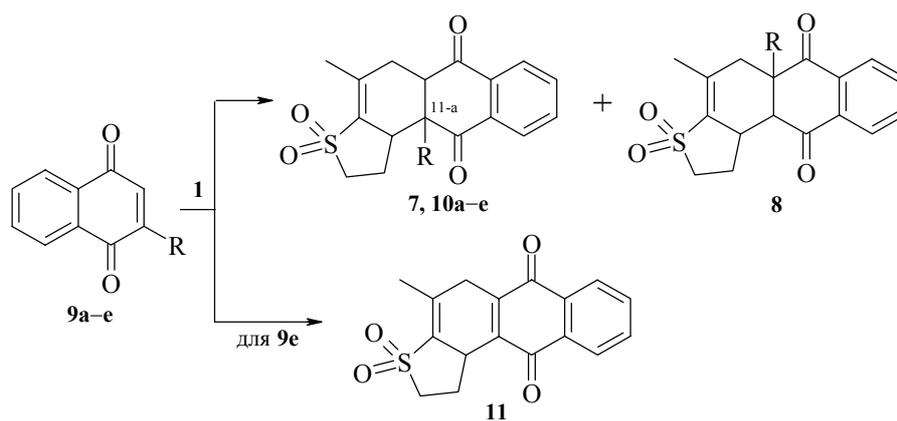
Для синтеза полициклических соединений хинонового типа, содержащих сульфолановый фрагмент, нами исследовано циклоприсоединение 2-изопропенил-2-тиолен-1,1-диоксида **1**, получаемого конденсацией 3-сульфолаена с ацетоном в щелочной среде [1], с различными хинонами. Взаимодействие указанного диена с бензохинонами **2a–h** протекает в мягких условиях и приводит к образованию тиено[3,2-*a*]нафтохинонов **3**, **4** или нафталиндиолов **5**, **6** (табл. 1). Обращает внимание регионаправленность реакции с несимметричными хинонами. В аналогичных условиях, с образованием преимущественно 11*a*-замещенного тиено[3,2-*a*]антрахинона **7**, протекает реакция диена **1** с 2-бромнафтохиноном (соотношение **7** : **8**, 13 : 1, выход 75%).





**Таблица 1.** Результаты реакции 2-изопропенил-1,1-диоксида **1** с замещенными бензохинонами

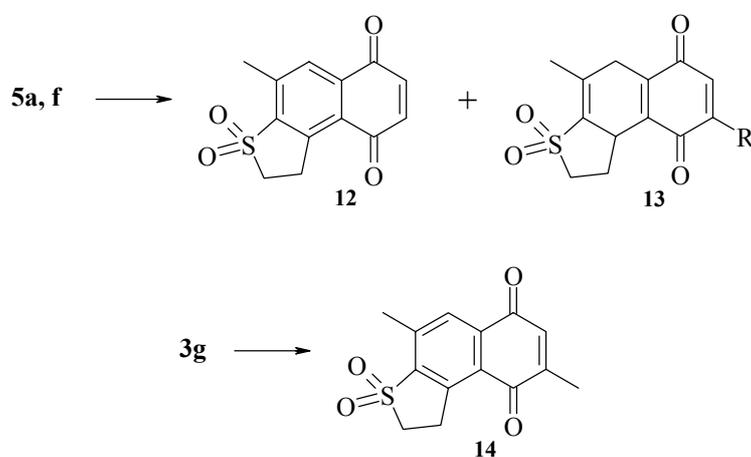
№ хи-нона	Заместитель в хиноне			Условия реакции	Выход, %			
	R	R'	R''		3	4	5	6
2a	H	H	H	80°C, 15 ч	93	—	—	—
2a	H	H	H	SnCl <sub>4</sub> , 0°C, 1.5 ч	82	—	—	—
2a	H	H	H	AcOH, 18 ч	—	—	64	—
2b	H	Me	H	80°C, 18 ч	53	39	—	—
2b	H	Me	H	SnCl <sub>4</sub> , 0°C, 1.5 ч	91	9	—	—
2b	H	Me	H	AcOH, 18 ч	—	—	55	36
2c	H	SCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	80°C, 7 ч	96	—	—	—
2d	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	80°C, 18 ч	89	—	—	—
2e	H	SOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	80°C, 3 ч	92	—	—	—
2f	H	NHAc	H	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, 20°C	89	—	10	—
2g	Br	Me	H	80°C, 20 ч	93	—	—	—
2h	SCHMe <sub>2</sub>	Me	SCHMe <sub>2</sub>	80°C, 18 ч	53	39	—	—



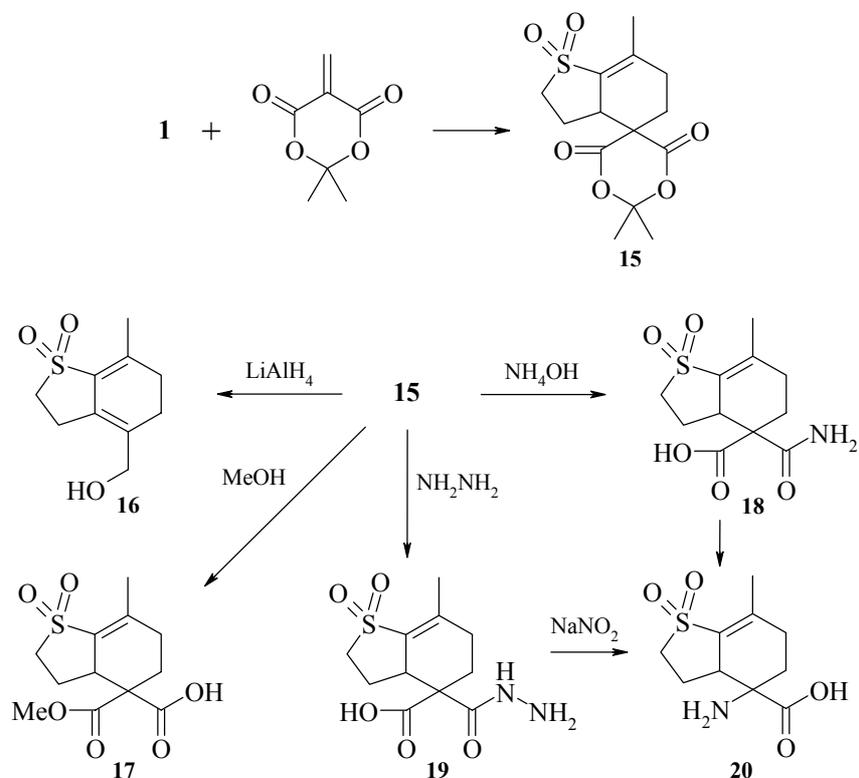
R = Br (**7**, **8**), SBn (**9a**, **10a**), SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (**9b**, **10b**), SOBn (**9c**, **10c**), SOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (**9d**, **10d**), SOPr-*i* (**9e**, **10e**)

Регионаправленностью, контролируемой серусодержащим заместителем, отличается реакция хинонов **9a–e** с диеном **1**, приводящая к 11 $\alpha$ -замещенным антрахиноновым аддуктам **10a–e** (выход 72–95%). Необходимо подчеркнуть, что продукт отщепления сульфеновой кислоты **11** образуется лишь при нагревании реакционной смеси до 170°C в ампуле в ксилоле или при проведении реакции на щелочной окиси алюминия (выход 30–40%).

Для получения тиолансодержащих диенофилов 1,4-нафтохинонового типа мы провели ряд превращений трициклических аддуктов. Окисление гидрохинонов **5a, f** действием церий аммоний нитрата в ацетонитриле дает смесь хинонов **12** и **13a, f** с выходом 75–78% и 12–15%, соответственно. Дегидробромированием **3g** на щелочной окиси алюминия получали замещенный нафтохинон **14** (выход 72%).



Нами найдено, что диен **1** легко реагирует с 5-метилен-изопропиленмалонатом с образованием циклического спиромалоната **15** – производного бензо[ $\epsilon$ ]тиофендиоксида. Аддукт **15** получен в одну стадию из кислоты Мельдрума, формалина и диена **1** без выделения диенофила. Доступность соединения обусловила наш интерес к исследованию его превращений с целью получения новых гидрированных производных бензо[ $\epsilon$ ]тиофена. Найдено, что под действием литий алюминий гидрида в эфире спиромалонат **15** раскрывается с образованием 4-гидроксиметил-2,3,5,6-тетрагидробензотиофендиоксида **16**. Соединение **15** также легко реагирует с С- и N-нуклеофилами. Так, обработка гидроксидом калия в метаноле при комнатной температуре приводит к монометиловому эфиру 5,5-дикарбоновой кислоты 2,3,3 $\alpha$ ,4,5,6-гексагидробензотиофен[ $\epsilon$ ]диоксида **17**; аминолиз действием гидроксида аммония в диоксане дает амид **18**. Реакция **15** с гидразин гидратом в диоксановом растворе при комнатной температуре позволяет получить моногидразид гексагидробензо[ $\epsilon$ ]тиофендиоксидо дикарбоновой кислоты **19**. Перегруппировкой Гофмана амида **18** или обработкой гидразида **19** действием нитрита натрия получили соответствующую  $\alpha$ -аминокислоту с бензо[ $\epsilon$ ]тиофенодиоксидным заместителем **20**.



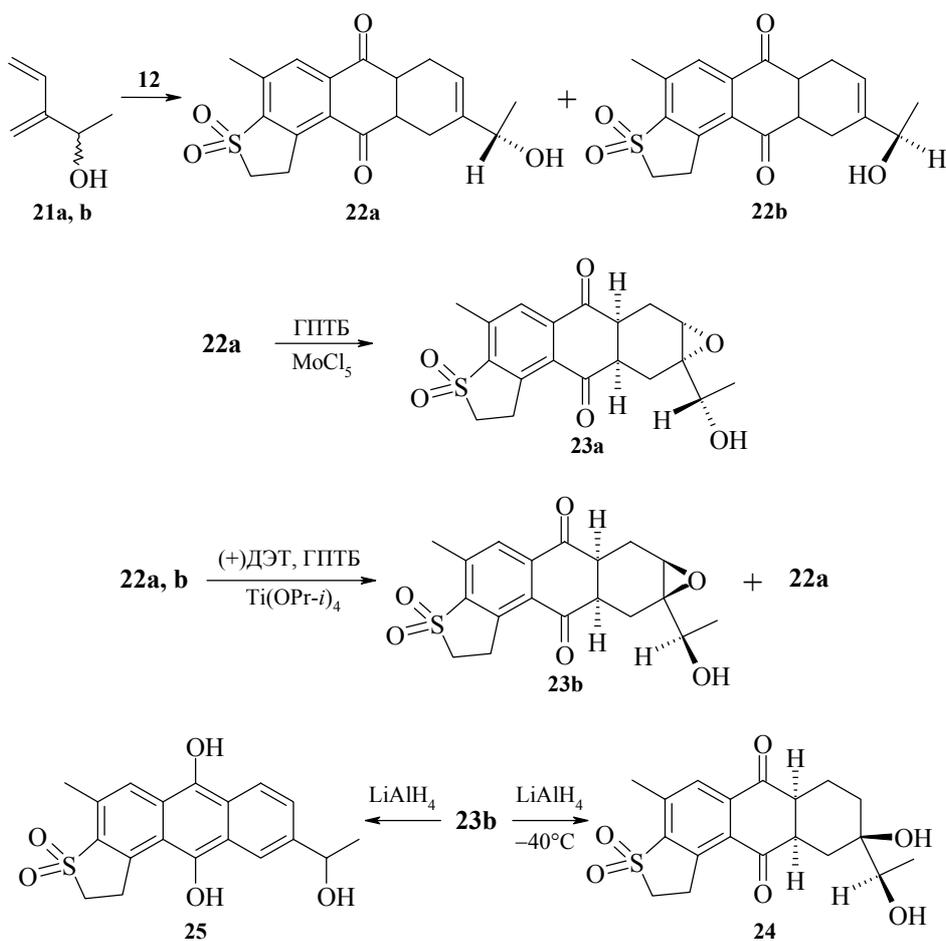
Таким образом, характерной особенностью циклоприсоединения 2-изопропенил-2-тиолен-1,1-диоксида является регионаправленность, контролируемая серу-содержащим заместителем.

В качестве доступного и удобного для синтетических трансформаций объекта привлекает внимание 1,2-дигидротиено[3,2-*a*]нафтохинон **12**.

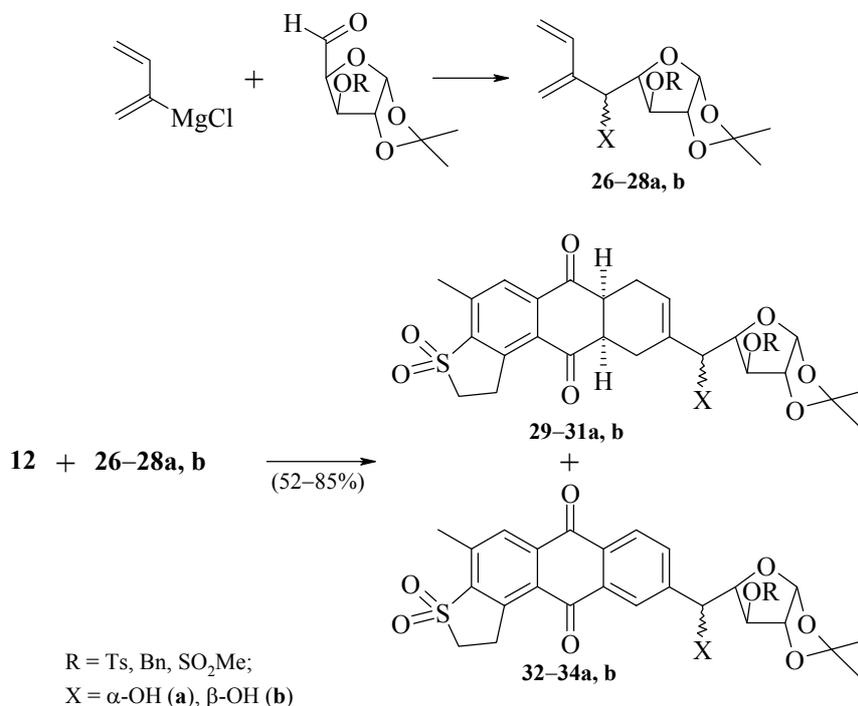
Реакция хинона **12** с различными диенами использована для получения полигидроксиантрахинонов, а также оптически активных терпенилсодержащих и С-гликозидозамещенных антрахинонов.

2-(1-Гидроксиэтил)-бутadiен **21**, полученный в виде смеси диастереомеров (соотношение **a** : **b** – 10 : 3) реакцией 2-(1,3-бутадиенил)магний хлорида с ацетальдегидом [2], реагирует с хиноном **12** при кипячении в водном диоксане (5 : 1) с образованием смеси диастереоизомерных аддуктов **22a, b** в соотношении 10 : 3 (выход 65%). Следует отметить значительное ускорение реакции при проведении ее в водных растворах (в 2–2.5 раза). Диастереоизомеры были разделены колоночной хроматографией на силикагеле. Эпоксидирование двойной связи соединения **22a** действием гидроперекиси *трет*-бутила (ГПТБ) в присутствии хлористого молибдена приводит к образованию *цис*-окиси **23a** с выходом 65–70%. Необходимо подчеркнуть диастереоселективность эпоксидирования, которую можно объяснить как стерическими факторами, так и комплексообразованием гидроксильной группы с катализатором. Аналогичный контроль гидроксильной группой стереоселек-

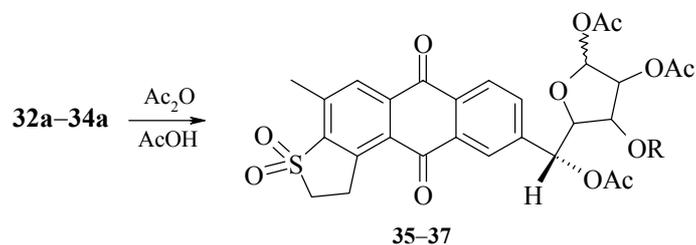
тивности эпексидирования наблюдается при хиральном эпексидировании по Шарплессу. В условиях кинетически контролируемой реакции эпексидирования **22a, b** действием ГПТБ в присутствии тетраизопропоксититана и (+)-диэтил-тартрата (соотношение 2 : 3 : 1,  $-30^{\circ}\text{C}$ , молекулярные сита 4A) получена смесь эпексида (-) **23b** ( $[\alpha]_D -13.3$ , с 1.0, хлф) и спирта (+) **22a** ( $[\alpha]_D +27.0$ , с 0.8, хлф). Восстановление эпексида **23** действием литий алюминий гидрида ( $-40^{\circ}\text{C}$ ) приводит к диолу **24** ( $[\alpha]_D +44.1$ , с 1.0, хлф). При раскрытии эпексида при повышенной температуре избытком литий алюминий гидрида в качестве основного продукта образуется гидроксидированный антрахинон **25**.



Для синтеза структурных аналогов антрахиноновых антибиотиков группы винеомицина, содержащих С-гликозидные заместители в боковой цепи, мы применили реакцию сульфоанфтохинона **12** с диенами углеводного типа **26–28a, b**. Последние синтезировали реакцией 2-(1,3-бутадиенил)магний хлорида [2] с 1,2-изопропилиден-3-R- $\alpha$ -D-ксилопентадиальдо-1,4-фуранозами.



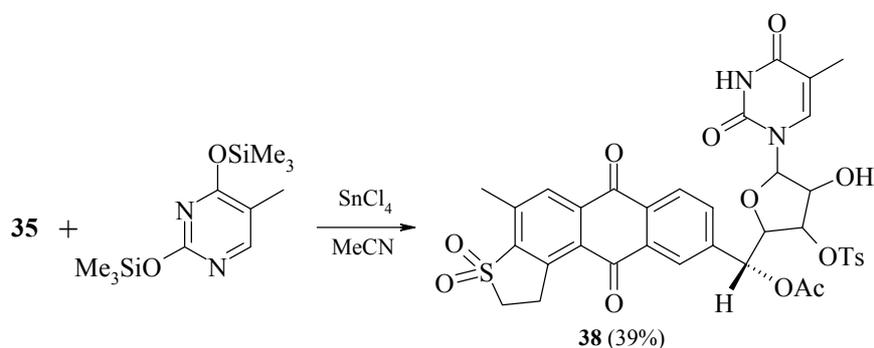
Реакция хинона **12** с гликозилированными бутадиенами протекает легко при кипячении в 85%-ном водном. диоксане с образованием в каждом случае смеси продуктов реакции циклоприсоединения и их дегидрирования. При проведении реакции в диоксане с добавками ГМФТА или диглима содержание продуктов **32–34a, b** возрастает. Соотношение 5'(R)- : 5'(S)-диастереомеров диеновых производных углеводов (**26a** : **26b**, **27a** : **27b** и **28a** : **28b**) практически сохраняется и в продуктах реакции. Продукты были разделены колоночной хроматографией на силикагеле. Строение продуктов установлено на основании спектральных данных. Расположение гликозидного фрагмента при атоме С(9) дополнительно подтверждается сравнением спектров ЯМР <sup>13</sup>С со спектрами 9,10-антрахинонов, содержащих заместители в положениях С(1), С(2), С(7) [3].



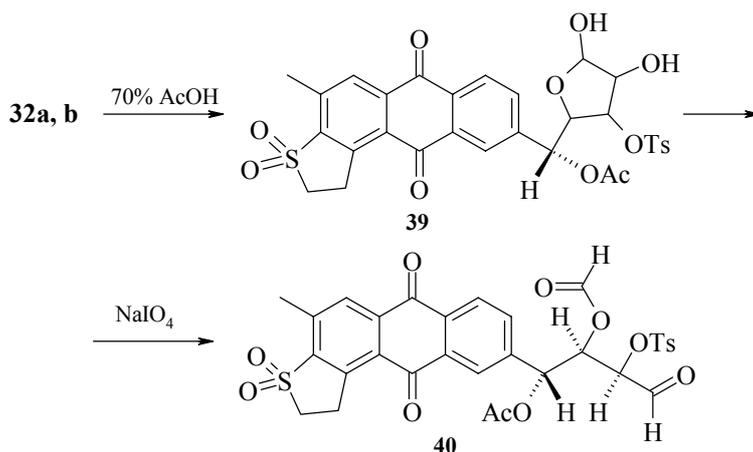
R = Ts (**32, 35**), Bn (**33, 36**), SO<sub>2</sub>Me (**34, 37**)

Нами проведены некоторые трансформации гликозидного фрагмента синтезированных антрахинонов. Снятие ацетонидной защиты в индивидуальных соединениях **32a**, **33a**, **34a** приводит к триацетатам **35**, **36**, **37** с умеренным выходом в виде смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров [ $\delta$  5.38 – ( $\alpha$ -H), 5.15 м.д. – ( $\beta$ -H)].

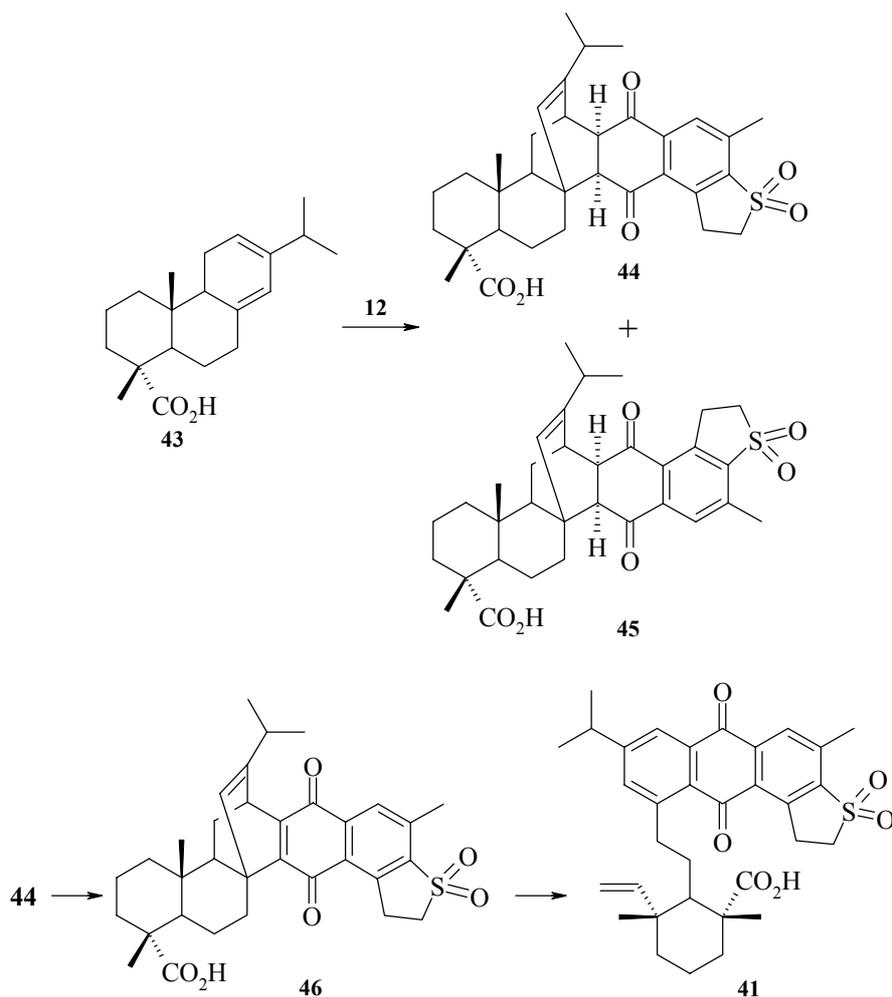
Взаимодействие 1-О-ацетильного производного **35** с силилированным 5-метилурацилом в ацетонитриле в присутствии  $\text{SnCl}_4$  [4] приводит к соответствующему нуклеозиду **38** с умеренным выходом. Индивидуальность соединения установлена на основании ТСХ и ЯМР спектров. Образование  $\beta$ -аномера следует из слабополюсного сдвига протона двойной связи нуклеозидного фрагмента. Образование  $\text{N}^1$ -нуклеозида однозначно вытекает из данных УФ спектров.

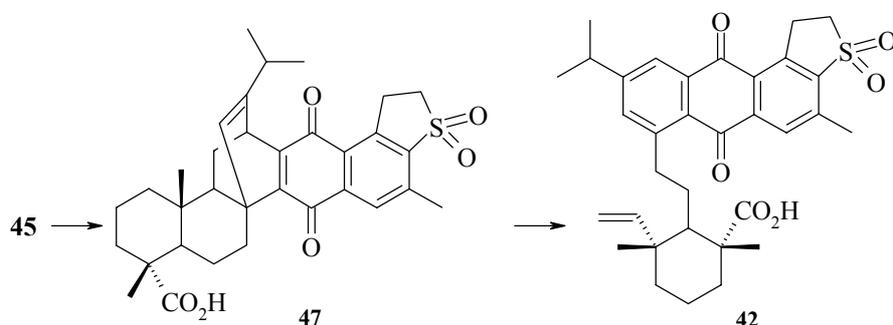


При нагревании смеси диастереомерных антрахинонов **32a**, **b** в 70%-ной уксусной кислоте получен диол **39**, периодатное расщепление которого дает производное альдегидоэритрозы и тиеноантрахинона **40** с выходом 68%. Пространственное строение соединения **40** подтверждается спектральными данными. В его спектре  $^1\text{H}$  ЯМР кроме протонов антрахинонового фрагмента наблюдается двухпротонный уширенный синглет при 8.22 м.д. (CHO). Протоны при атомах  $\text{C}(2')$  и  $\text{C}(3')$  углеводного заместителя расположены при 4.15 и 4.42 м.д. и являются *цис*-протонами ( $J$  3.4 Гц).

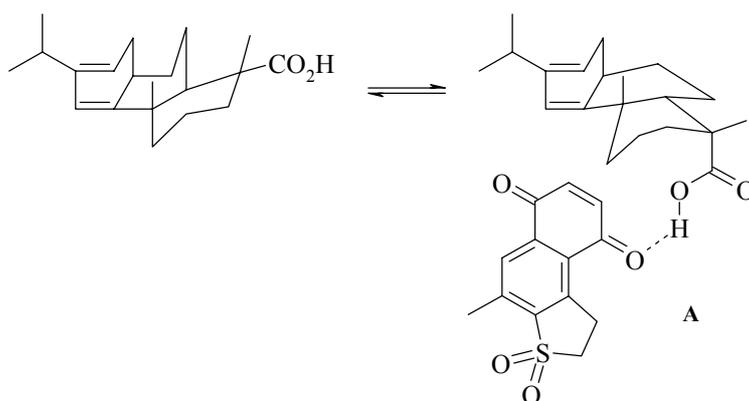


Оптически активные тиеноантрахины **41**, **42**, содержащие терпеноидный фрагмент, получены нами на основе реакции циклоприсоединения тиенонафтохинона **12** с левопимаровой кислотой **43**. Взаимодействие диена **43** с хиноном **12** в ацетонитриле при комнатной температуре приводит к смеси аддуктов **44**, **45** в соотношении 5 : 1. Индивидуальные аддукты при кипячении в растворе уксусной кислоты превращаются в гидрохиноны, окисление которых с помощью церий аммоний нитрата дает хиноны **46**, **47**. Ретродиеновое расщепление последних протекает в кипящем ДМФА, давая через 5 ч тиено[3,2-*a*]антрахины **41**, **42** с выходом 65–70%. Следует отметить, что указанные соединения образуются с выходом 45–60% непосредственно из аддуктов **44**, **45** при нагревании их в кипящем ДМФА в течение 25 ч.





Региоселективность циклоприсоединения, характерная для хинона **12** и левопимаровой кислоты **43**, может быть объяснена преимущественным образованием промежуточного комплекса **A**, который стабилизируется путем образования водородной связи между гидроксильной группой диена **43** и ближним к гетероциклу хиновым карбонилем соединения **12**. Такая стабилизация также является предпочтительной по стерическим факторам. В таком комплексе наблюдается наибольшая удаленность гетероциклического фрагмента от изопропильной группы, создающей стерические препятствия.



Таким образом, на основе реакции циклоприсоединения диена, содержащего в структуре тиоленидноксидный фрагмент, разработана стратегия препаративного региоселективного синтеза неизвестных ранее серосодержащих аналогов природных хинонов. Разработан подход к синтезу функционализированных производных бензо[*e*]тиофендиоксида.

*Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РФФИ (грант № 01-03-32431).*

## Литература

1. Argyle C.S., Mason K.G., Smith M.A., Stern E.S., *J. Chem. Soc. C* **1967** 2176.
2. Пашанян А.А., Ворсканян С.А., Чобанян Ж.А., Болданян Ш.О., *Арм. хим. журн.* **1981** 34 133.
3. Krohn K., Boker N., Floke V., Freund C., *J. Org. Chem.* **1997** 62 2350.
4. Niedballa V., Vorbruggen N., *J. Org. Chem.* **1974** 39 3654.

## Гетеро(тиа-, окса-)циклы с N-алкоксиалкилпиперидиновым фрагментом

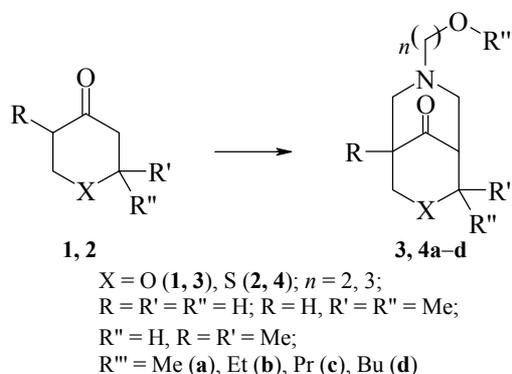
Ю В.К.<sup>1</sup>, Фомичева Е.Е.<sup>1</sup>, Мухашева Р.Д.<sup>1</sup>, Клепикова С.Г.<sup>1</sup>,  
Пралиев К.Д.<sup>1</sup>, Берлин К.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт химических наук им. А.Б. Бектурова  
480100, Казахстан, Алматы, ул. Ч. Валиханова, 106

<sup>2</sup>Оклахомский государственный университет  
74078, США, Оклахома, Стиллуотер, Физические науки, 107

В лаборатории химии лекарственных веществ (ХЛВ) Института химических наук им. А.Б. Бектурова ведутся многолетние исследования в области химии биологически активных насыщенных азотистых гетероциклов. Среди них найдены активные анальгетики, местные анестетики, антиаритмики, спазмолитики, антигистаминные и антибактериальные вещества [1–6]. В настоящем сообщении обобщены результаты экспериментальных работ в ряду насыщенных тиа- и оксапроизводных с системой азабициклононана с использованием реакции Манниха. Взаимодействием тетрагидро-4*H*-пиран(тиопиран)-4-онов **1** и **2** с  $\text{CH}_2\text{O}$  и 2-алкоксиэтил- или 3-алкоксипропиламинами в среде  $\text{MeOH}/\text{AcOH}$  синтезирована серия 7-алкоксиалкил-3-окса(тиа)-7-азабицикло[3,3,1]нонан-9-онов **3** и **4** [7, 8] (схема 1).

Схема 1



Наличие метильных групп в 2,2- [9] и 2,5- [10] положениях шестичленного цикла оказывает влияние лишь на суммарный выход бициклических кетонов – он значительно уменьшается, причем образуются смеси стереоизомеров (по данным ТСХ – 2–3 вещества). Структура соединений **3** и **4** подтверждена данными ИК спектров, а также спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Восстановлением соединений **3** и **4** в условиях реакции Кижнера–Вольфа гидразин–гидратом в присутствии  $\text{KOH}$  в триэтиленгликоле синтезированы (схема 2) бициклопроизводные **5** (X = O) и **6** (X = S), а

при взаимодействии с комплексными гидридами щелочных металлов ( $\text{NaBH}_4$  в изопропанолe и  $\text{LiAlH}_4$  в диэтиловом эфире) получены (схема 3) смеси стереоизомерных спиртов **7** ( $\text{X} = \text{O}$ ) и **8** ( $\text{X} = \text{S}$ ).

Схема 2

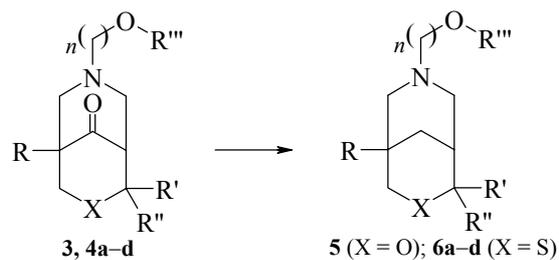
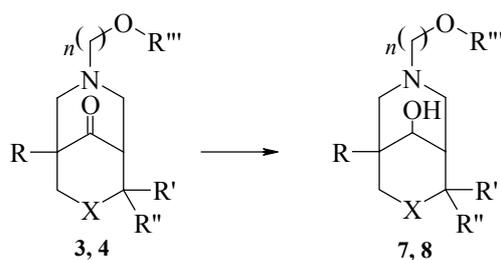
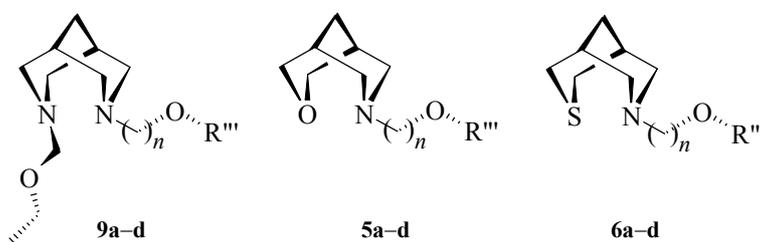


Схема 3



По данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$  в растворах как незамещенные в цикле кетоны **3** и **4**, так и соответствующие им 7-азабицикло[3,3,1]нонаны **5** и **6** имеют конформацию циклов "кресло-кресло" (схема 4).

Схема 4



2,2-Диметильные аналоги представляют собой смесь двух изомеров, отличающихся конформацией окса- или тиациклов ("кресло" или "ванна"), азаетероцикл имеет форму "кресла", а гидроксипроизводные **7** и **8** представляют собой смеси двух стереоизомерных спиртов [11]. Один из них существует в конформации двойного кресла с экваториальной по отношению к пиперидиновому циклу гидроксильной группой, а другой – в конформации "кресло–ванна" с аксиальной гидроксильной группой, включенной во внутримолекулярную водородную связь с неподеленной парой электронов атома азота. Были изучены противоаритмическая и антибактериальная активности и местноанестезирующее действие соединений **5** и **6** в сравнении с азотистыми аналогами **9** (X = N) – структурными фрагментами препаратов просидол [12] и казкаиин [13].

Установлено, что соединения **6** вне зависимости от значений  $n$  и R<sup>m</sup> по показателю "продолжительность анестезии" превосходят как азотистые аналоги **9**, так и эталонный препарат лидокаиин. (В азотистом ряду четко прослеживается зависимость активности от длины алкоксиалкильной цепочки).

Наиболее активным противоаритмическим препаратом является соединение **6b** ( $n = 2$ ). Заметное антиаритмическое действие проявили соединения **6d** ( $n = 3$ ) и **9b**, **d** ( $n = 3$ ). Антибактериальная активность соединений **6** оказалась невысокой. Соединения оксаряда оказались неактивными, вероятнее всего это связано с их высоким токсическим действием, тогда как тиапроизводные **6** и диазазамещенные **9** имели низкую токсичность.

Проведенный анализ позволяет с уверенностью констатировать, что представленный ряд соединений (за исключением оксапроизводных) является перспективным для поиска новых биологически активных веществ.

## Литература

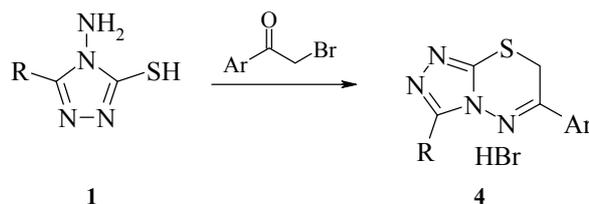
1. Ю В.К., Пралиев К.Д., Фомичева Е.Е., Ахметова Г.С., *Материалы междунар. научной конференции "Узбекистан-Корея: научное и культурное сотрудничество"*, Ташкент, 2000, с. 320.
2. Praliyev K.D., Yu V.K., Poplavskaya I.A., in *Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids*, Kartsev V.G., Tolstikov G.A., Eds., Moscow: Iridium Press, 2001, vol. 1, p. 454.
3. Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Исмагулова Н.А. и др., в сб. *Химия природных и синтетических биологически активных соединений (строение, превращения и свойства): сб. трудов Ин-та хим. наук МОН РК*, 2001, с. 198.
4. Исакова Т.К., Пралиев К.Д., Жаксибаева Ж.М. и др., в сб. *Химия: наука, образование, промышленность. Возможности и перспективы развития. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию А.Б. Бектурова*, 2001, с. 76.
5. Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Исмагулова Н.А. и др., в сб. *Химия природных и синтетических биологически активных соединений (строение, превращения и свойства): сб. трудов Ин-та хим. наук МОН РК*, 2001, с. 152.
6. Исакова Т.К., Шин С.Н., Жуманова Н.А. и др., в сб. *Состояние и перспективы развития органической химии в республике Казахстан*, 2002, с. 155.

7. Фомичева Е.Е., Мухашева Р.Д., Ю В.К. и др., *Изв. МОН НАН РК, Сер. хим.* **2001** (6) 26.
8. Ю В.К., Мухашева Р.Д., Фомичева Е.Е. и др., в сб. *Химия природных и синтетических биологически активных соединений (строение, превращения и свойства): сб. трудов Ин-та хим. наук МОН РК*, 2001, с. 237.
9. Мухашева Р.Д., Фомичева Е.Е., Клепикова С.Г. и др., *Изв. НТО "КАХАК"*, **2002** (7) 31.
10. Ю В.К., *Изв. НТО "КАХАК" 2001* (IV) 27.
11. Ю В.К., Пралиев К.Д., Шин С.Н. и др., *Труды междунар. конференции "Состояние и перспективы развития органической химии в республике Казахстан"*, 2002, с. 232.
12. Praliyev K.D., Yu V.K., *Proc. Int. Conf. on Natural Products and Physiologically Active Substances (ICNPAS-98)*, Novosibirsk, 1998, p. 143.
13. Praliyev K.D., Yu V.K., Tarakov S.A., *Proc. Int. Conf. on Natural Products and Physiologically Active Substances (ICNPAS-98)*, Novosibirsk, 1998, p. 39.



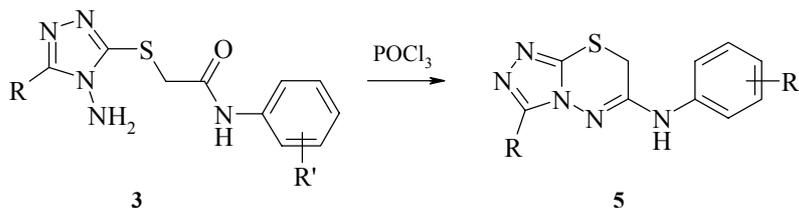
растворителя на этилацетат позволила сократить время реакции до 30 минут (при R = CF<sub>3</sub> реакция заканчивается через 15 минут), а образующийся с высоким выходом продукт реакции в виде гидробромида выпадает в осадок.

Схема 2



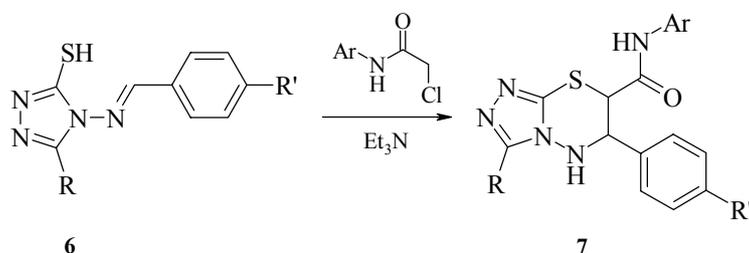
Внутримолекулярной циклизацией сульфанилацетамидов **3** под действием хлорокси фосфора были получены N-ариламидины **5**, проявляющие анальгетические свойства [17] (схема 3).

Схема 3



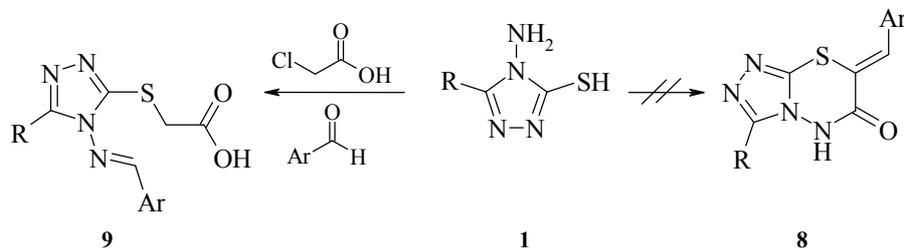
В их спектрах ПМР вместо двупротонного синглета N-аминогруппы при  $\delta$  5.3–6.4 м.д. и сигнала ацетамидного протона при  $\delta$  10.1–10.7 м.д. (характерных для **5**) появляется уширенный синглет NH-протона в шестом положении системы при  $\delta$  8.9–9.7 м.д. Более насыщенные 6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]-тиадиазины обычно получают либо восстановлением тиадиазинового ядра [18, 19], либо конденсацией соединений **6** с фенацилбромидами в присутствии двойного избытка триэтиламина [20] (схема 4). Замена бромкетонов на замещенные ароматические хлорацетанилиды позволило нам синтезировать 6,7-дигидротриазолотиадiazин-7-карбоксамиды **7**. Следует отметить, что при этом образуется лишь один из двух возможных стереоизомеров, о чем свидетельствует отсутствие в спектрах ПМР удвоения сигналов ароматических протонов. Исходя из данных работы [5], в соединениях **7** заместители при C(6) и C(7) атомах имеют *транс*-расположение. В спектрах ПМР однопротонный дублет SCH-группы проявляется в области  $\delta$  4.57–4.59 м.д., а однопротонный триплет NHCH-группы в области  $\delta$  4.79–4.82 м.д. Однопротонный дублет NHCH-группы резонирует в области  $\delta$  6.93–6.97 м.д. Уширенный синглет амидной группы зарегистрирован при  $\delta$  10.3–10.4 м.д.

Схема 4



Однако при взаимодействии аминотиола **1** с ароматическими альдегидами и хлоруксусной кислотой вместо ожидаемой структуры 6,7-дигидротриазолотиадиазинона **8** были получены лишь моноциклические S-алкилированные основания Шиффа **9** (схема 5). В их спектрах ПМР однопротонный синглет азометиновой группы зарегистрирован в области  $\delta$  8.6–8.9 м.д., двухпротонный синглет SCH<sub>2</sub>CO-группы проявляется в области  $\delta$  3.8–4.0 м.д. Сигнал протона карбоксильной группы резонирует при  $\delta$  12.6–13.0 м.д.

Схема 5



Экспериментальные исследования по выявлению противовоспалительной и анальгезирующей активности синтезированных соединений **4**, **5** и **8** проводили в институте фармакологии и токсикологии АМН Украины. Полученные данные приведены в таблице. Изучение острой токсичности синтезированных соединений проводили по методу Прозоровского и др. [22, 23]. Изучение анальгезирующей активности проводили на модели химической ноцицептивной стимуляции – "корчи", вызванных уксусной кислотой [24], а противовоспалительной активности на модели каррагенинового отека [25]. Из таблицы 1 видно, что исследованные соединения отличаются низкой токсичностью – ЛД<sub>50</sub> >2500 мг/кг. Поскольку соединения со структурой **4** и **5** ингибируют воспаление до 60%, то они являются перспективными для создания на их основе новых нестероидных противовоспалительных препаратов.

**Таблица 1.** Анальгезирующая и противовоспалительная активность соединений **4**, **5** и **8** при внутривенном введении

Соединение	ЛД <sub>50</sub> (мг/кг)	Анальгезирующая активность в тесте "корчи", вызванных уксусной кислотой. (% изменения к исходному через 60 мин)	Противовоспалительная активность. (% ингибирования карагенинового отека)
<b>4</b> (R' = OMe, R'' = <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	>2500	28.9	60.2
<b>5</b> (R = Me, R' = 2-Me, 3-Cl)	>2500	22.9	56.6
<b>9</b> (R = <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> , Ar = 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	>2500	54.6	33.9

## Литература

1. Saczewski F., Foks H., *Acta Pol. Pharm.* **1988** 45 465.
2. Eweiss N.F., Bahajaj A.A., Elsherbini E.A., *J. Heterocycl. Chem.* **1986** 23 1451.
3. Thomas G., Mehta D.V., Tahilramani R., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1971** 14 335.
4. Srivastava U., Khan R.H., Bahel S.C., *Bokin Bobai* **1979** 7 414.
5. Rudnicka W., Osmialowska Z., *Acta Pol. Pharm.* **1979** 36 411.
6. Shhhu-Qing K., Sun-Yung T., Ki T., Hung-Shan C., *Wei Sheng Wu Hsueh Pao* **1980** 20 208.
7. Singh H., Yadav L.D.S., Bhattacharya B.K., *J. Indian Chem. Soc.* **1979** 56 1013.
8. Martin G., Lahti R.A., Rudzik A.D., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1978** 21 542.
9. Holla B.S., Poojary K.N., Kalluraya B., Gowda P.V., *Farmaco* **1996** 51 793.
10. Hosur M.C., Talawar M.B., Laddi U.V., *et al.*, *Indian J. Chem., Sect. B* **1995** 34 707.
11. Eweiss N.F., Bahajaj A.A., *J. Heterocycl. Chem.* **1987** 24 1173.
12. Zi-Yi Zhang, Xiao-Wen Sun., *Heterocycles* **1998** 48 5
13. Mohan J., Kumar V., *Indian J. Chem., Sect. B* **1998** 37 183.
14. Vainilavicius P., Smicius R., Jakubkiene V., Tumkevičius S., *Monatsh. Chem.* **2001** 132 825.
15. Колос Н.Н., Орлов В.Д., Слободина Е.Ю. и др., *ХТС* **1992** (2) 267.
16. Дябло О.В., Пожарский А.Ф., *ХТС* **1997** (9) 1155.
17. Демченко А.М., Бухтиарова Т.А., Назаренко К.Г., Лозинский М.О., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 1, с. 291.

18. George T., Tahilramani R., Dabholkar D.A., *Indian J. Chem.* **1969** 7 959.
19. Ibrahim Y.A., Elwahy Ahmed H.M., Fiky Ayman E.M., *Heteroatom Chem.* **1994** 5 321.
20. Molina P., Akajarin M., Perez de la Vega M.J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987** 1853.
21. Янборисов Т.Н., Касымова Н.Н., Андрейчиков Ю.С. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1995** 29 (8).
22. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко А.М., *Фармакология и токсикология* **1978** (4) 497.
23. Трахтенберг И.М., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А., *Проблемы нормы в токсикологии*, М.: Медицина, 1991, с. 204.
24. Wood R.L., *Animal Models in Analgesic Testing. Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives*, Kuhar M., Pasternak J., Eds., New York: Raven Press, 1941, vol. 42, p. 74.
25. Тринус Ф.П., Мохарт Н.А., Клебанов Б.М., *Нестероидные противовоспалительные средства*, К.: Здоров'я, 1975, с. 239.

## Авторский указатель

### **A**

Adure A.S. 464  
Anbhule P.V. 464  
Attanasi O.A. 16

### **B**

Basak S.C. 174  
Beauchamp P.S. 268

### **C**

Capriati V. 136

### **D**

Dearden J.C. 43  
Degennaro L. 136  
Dev V. 268  
D'Souza A.M. 268  
Dyatkin A.B. 237

### **E**

Evangelisto M. 237

### **F**

Florio S. 136

### **D**

Gauthier D. 237  
Geronikaki A. 211

### **H**

Hecker L.R. 237  
Hilage N.P. 464  
Hlasta D.J. 237  
Hoekstra W.J. 237

### **I**

Ila H. 246  
Incerti M. 211

### **K**

Kamat S.P. 268

### **L**

Luisi R. 136

### **M**

Maryanoff B.E. 237  
Matthews J.M. 237  
Mills D. 174

### **N**

Neilands O. 357  
Netzeva T.I. 43

### **P**

Paknikar S.K. 268  
Perna F. 136  
Poulter B.L. 237

### **R**

Rashinkar G.S. 464

### **S**

Saxena A.K. 84  
Shabadi C.V. 464  
Shelar A.R. 464  
Shelar M.A. 464

### **V**

Vicini P. 211

### **W**

Waghmare R.A. 464

---

---

**А**

Абаев В.Т. 189  
Абашев Г.Г. 157  
Адекенов С.М. 15  
Ангенот Л. 161  
Андраковский М.В. 341  
Андреев Г.Н. 478  
Арзанунц Э.М. 382  
Арнольд Е.В. 225  
Ахмеджанова В.И. 161  
Ахмедходжаева Х.С. 351  
Ахрем А.А. 166

---

---

**Б**

Балансард Г. 161  
Батырбекова А.Б. 242  
Беленький Л.И. 21  
Бельский В.К. 421, 430  
Берестовицкая В.М. 180  
Берлин К.Д. 488  
Боженков Г.В. 328  
Боздырева К.С. 185  
Борисов А.В. 366  
Броварец В.С. 58  
Бугаев А.А. 315  
Бурангулова Р.Н. 421  
Бургарт Я.В. 144  
Бурнаева Л.А. 421  
Бутин А.В. 189  
Бухтиарова Т.А. 492

---

---

**В**

Вараксина Е.Н. 343  
Василевский С.Ф. 193  
Вафина Г.Ф. 478  
Вейнберг Г. 200  
Великородов А.В. 206  
Веськина Н.А. 222  
Визер С.А. 209  
Воловенко Ю.М. 217  
Воловненко Т.А. 217  
Воробьев М.В. 421  
Ворона М. 200  
Воронков М.Г. 22  
Востров Е.С. 341

---

---

**Г**

Газалиев А.М. 429  
Галин Ф.З. 274  
Галишев В.А. 430  
Галаютдинов И.В. 222  
Голиков А.Г. 315  
Горностаев Л.М. 225  
Горобец Н.Ю. 366  
Грандберг И.И. 228  
Граник В.Г. 30, 392  
Григораш Р.Я. 260, 319  
Губайдуллин А.Т. 337  
Гулякевич О.В. 166  
Гурьева А.Н. 492  
Гутнов А.В. 189

---

---

**Д**

Демченко А.М. 77, 281, 492  
Джагацпанян И.А. 382  
Дмитриев А.С. 189  
Докучаева И.С. 421  
Долгушина Т.С. 430  
Доценко В.В. 230  
Драч Б.С. 58  
Дяченко В.Д. 241

---

---

**Е**

Ержанов К.Б. 209, 242  
Ермолюк Л.П. 22  
Ерофеева М.Р. 421  
Ефремова И.Е. 180

---

---

**Ж**

Журавель И.А. 244, 286

---

---

**З**

Заводник В.Е. 430  
Зефилов Н.С. 73  
Зименковский Б.С. 329  
Зябрев В.С. 58

## **И**

---

Иванчикова И.Д. 459  
Ионнисян Е.М. 430  
Ищенко В.В. 142

## **К**

---

Кадушкин А.В. 392  
Казарян Ж.В. 436  
Кайгородова Е.А. 255  
Камалов Г.Л. 260, 319  
Канепе И. 200  
Карасёв А.А. 244, 286  
Карцев В.Г. 75, 274  
Квачева З.Б. 281  
Кислый В.В. 281  
Клепикова С.Г. 488  
Коваленко С.Н. 244, 286, 366  
Козьминых В.О. 294  
Козьминых Е.Н. 294  
Комияма Т. 337  
Коновалова И.В. 421  
Конуп И.П. 260  
Конуп Л.А. 260  
Королев А.М. 324  
Костяновский Р.Г. 295  
Котляр С.А. 260, 319  
Краснов К.А. 306  
Краюшкин М.М. 308  
Кривенько А.П. 315  
Кривоколыско С.Г. 230  
Кулиев З.А. 439  
Кульясов А.Т. 15  
Курманкулов Н.Б. 242  
Курьянов В.О. 319

## **Л**

---

Лавренов С.Н. 324  
Лаврикова Т.И. 225  
Лазарева Д.Н. 416  
Лакеев С.Н. 274  
Лебедев К.Ю. 157  
Левковская Г.Г. 328  
Лесык Р.Б. 329  
Лещева Е.В. 467  
Лисовенко Н.Ю. 341

Литвинов В.П. 230  
Литвинов И.А. 337, 421  
Лозинский М.О. 77, 281, 492  
Лукевиц Э. 200

## **М**

---

Майданова И.О. 274  
Мамедов В.А. 337  
Масливец А.Н. 185, 341  
Матевосян К.Р. 436  
Медведева С.М. 467  
Мжельская М.А. 459  
Мингазова Б.Ф. 421  
Миронов В.Ф. 343  
Мирскова А.Н. 328  
Михальчук А.Л. 166  
Мухашева Р.Д. 488  
Мшвидобадзе Е.В. 193

## **Н**

---

Набиев А.Н. 412  
Назруллаев С.С. 351  
Найт Д.В. 193  
Нам Н.Л. 228  
Наместников В.И. 421  
Некрасов Д.Д. 365  
Никитченко В.М. 366  
Николаева Т.Г. 315  
Нишанбаев С.З. 439  
Новиков А.А. 341  
Норавян А.С. 370, 382, 398  
Нуркенов О.А. 429

## **О**

---

Оганисян А.Ш. 370  
Оганисян Арт.Ш. 370  
Одинокоев В.Н. 222  
Олливиер Э. 161

## **П**

---

Павлов П.Т. 375  
Палюлин В.А. 73  
Пароникян Е.Г. 382, 398  
Пивоваренко В.Г. 385  
Подвязный О.В. 225

Полукеев В.А. 430  
Пралиев К.Д. 488  
Преображенская М.Н. 79, 324

## **Р**

---

---

Рындина С.А. 392

## **С**

---

---

Саатов З. 412  
Саидходжаев А.И. 351  
Салахутдинов Н.Ф. 393  
Салоутин В.И. 144  
Силин А.В. 366  
Сираканын С.Н. 398  
Смолий О.Б. 58  
Соловьев А.С. 467  
Сорокина И.В. 104, 416  
Сосновских В.Я. 95  
Сташ А.И. 430  
Степанов Д.К. 185  
Суздаев К.Ф. 402  
Сыров В.Н. 351, 412

## **Т**

---

---

Ткачев Р.П. 241  
Ткачук В.В. 260  
Толкунов С.В. 415  
Толстикова Г.А. 104, 274, 478  
Толстикова Т.Г. 104, 416  
Тришин Ю.Г. 421  
Трофимов Б.А. 119  
Турчин К.Ф. 324

## **У**

---

---

Уграк Б.И. 436  
Ураков Б.А. 442  
Усачев Б.И. 95

## **Ф**

---

---

Фазылов С.Д. 429  
Фирсова О.В. 430  
Фомичева Е.Е. 488

## **Х**

---

---

Хамамато Х. 337  
Харитонов Ю.В. 104  
Хачатрян Д.С. 436  
Хидырова Н.К. 439  
Хиля В.П. 142  
Хиля О.В. 217  
Ходжаниязов Х.У. 439, 442  
Хушбактова З.А. 351, 412

## **Ц**

---

---

Цубой С. 337

## **Ч**

---

---

Чернов С.В. 104  
Черных В.П. 244, 286, 451  
Чирва В.Я. 319  
Чуев В.П. 366  
Чупахин О.Н. 144  
Чупахина Т.А. 319  
Чуприн Г.Н. 260

## **Ш**

---

---

Шагун Л.Г. 22  
Шахидоятов Х.М. 161, 439, 442  
Шварцберг М.С. 459  
Шелякин В.В. 77  
Шестакова И. 200  
Шестопалов А.М. 466  
Шиванюк А.Ф. 77  
Шихалиев Х.С. 467  
Шишкин О.В. 260  
Шкляев Ю.В. 375, 472  
Шкляева Е.В. 157  
Штырлина А.А. 343  
Шульц Э.Э. 104, 416, 478

## **Ю**

---

---

Ю В.К. 488

## **Я**

---

---

Янченко В.А. 492

**Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений**  
**КИСЛОРОД- И СЕРУСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ**

**том 1**

*Под редакцией докт. хим. наук В.Г. Карцева*

*Научное издание*

Лицензия ЛР № 066545 от 12.05.99  
Заказ 8493к. Подписано в печать 25.07.2003 г.  
Формат 70X100/16. Гарнитура Таймс. Печать офсетная.  
Бумага офсет №1. Усл. печ. л. 31,5. Тир. 200 экз.  
Издательство "IBS PRESS"  
107076, Москва, Колодезный пер., 14  
E-mail: miridium@mtu-net.ru  
Отпечатано ООО "ИРИДИУМ МЕДИА групп"

ISBN 5-902545-01-3



9 785935 840105 >