

УКРАИНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

Том 83
январь
2017

Научный журнал

Основан в январе 1925 года

Выходит 6 раз в год

Зміст

Шпальта редколегії

ФЕДІР СЕМЕНОВИЧ БАБІЧЕВ — ДО 100-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ 3

Органічна хімія

ПОТІХА Л.М., КОВТУНЕНКО В.О. Реакції γ-галогензаміщених альдегідів (гетеро)ароматичного ряду з нуклеофілами 7

ШЕМЕГЕН Р.В., КУЛЕШОВА О.О., МІЛОХОВ Д.С., ДОБРИДНЄВ О.В., ХИЛЯ О.В., ВОЛОВЕНКО Ю.М. Функціоналізовані гетероцикли на основі α-азагетарилацетонітрилів 26

ХИЛЯ В.П., ГОРБУЛЕНКО Н.В. Синтез та перетворення в ряду піридинових аналогів ізофлавонів 43

МОСКВИНА В.С., ВЕСЕЛОВСЬКА М.С., ШИЛІН С.В., ХИЛЯ В.П. Ефективний метод синтезу тіосемікарбазонів піранонеофлавонів 56

ШИЛІН С.В., ШАБЛИКІНА О.В., ХИЛЯ В.П. Модифікація N-амінокислотними фрагментами через 2-оксикислотний лінкер положення 7 6-етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4H-хромен-4-ону 61

ВОЛОВЕНКО Ю.М., ШОКОЛ Т.В. Синтез та перетворення α-ацил-2-(1,2,4-триазоліл і 1,3,4-тіадіазоліл)ацетонітрилів 68

Содержание

Колонка редколлегии

ФЕДОР СЕМЕНОВИЧ БАБИЧЕВ — К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ 3

Органическая химия

ПОТИХА Л.М., КОВТУНЕНКО В.А. Реакции γ-галогензамещенных альдегидов (гетеро)ароматического ряда с нуклеофилами 7

ШЕМЕГЕН Р.В., КУЛЕШОВА Е.А., МИЛОХОВ Д.С., ДОБРЫДНЕВ А.В., ХИЛЯ О.В., ВОЛОВЕНКО Ю.М. Функціоналізовані гетероцикли на основі α-азагетарилацетонітрилів 26

ХИЛЯ В.П., ГОРБУЛЕНКО Н.В. Синтез и превращения в ряду пиридиновых аналогов изофлавонов 43

МОСКВИНА В.С., ВЕСЕЛОВСКАЯ М.С., ШИЛИН С.В., ХИЛЯ В.П. Эффективный метод синтеза тиосемікарбазонов піранонеофлавонов 56

ШИЛИН С.В., ШАБЛЫКИНА О.В., ХИЛЯ В.П. Модификация N-аминокислотными фрагментами через 2-оксикислотный лінкер положення 7 6-етил-3-(4-метилтіазол-2-ил)-4H-хромен-4-она 61

ВОЛОВЕНКО Ю.М., ШОКОЛ Т.В. Синтез и превращения α-ацил-2-(1,2,4-триазоліл и 1,3,4-тіадіазоліл)ацетонітрилів 68

Contents

Editorial board's column

FYODOR SEMYONOVICH BABICHEV — IN COMMEMORATION OF THE 100TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH	3
--	---

Organic Chemistry

POTIKHA L.M., KOVTUNENKO V.O. Reactions of γ -halosubstituted (hetero)aromatic aldehydes with nucleophiles	7
SHEMEHEN R.V., KULESHOVA O.O., MILOKHOV D.S., DOBRYDNEV A.V., KHILYA O.V., VOLOVENKO Yu.M. Functionalized heterocycles based on α -azahetarylacetonitriles . .	26
KHILYA V.P., GORBULENKO N.V. Synthesis and transformation among pyridine analogs of isoflavones	43
MOSKVINA V.S., VESELOVSKA M.S., SHILIN S.V., KHILYA V.P. An efficient method for the synthesis of thiosemicarbazones of pyranoneoflavones	56
SHILIN S.V., SHABLYKINA O.V., KHILYA V.P. Modification of position 7 of 6-ethyl-3-(4-methylthiazol-2-yl)-4 <i>H</i> -chromene-4-one by <i>N</i> -amino acid fragments through hydroxy acid linker	61
VOLOVENKO Yu.M., SHOKOL T.V. Synthesis and transformations of α -acyl-2-(1,2,4-triazolyl and 1,3,4-thiadiazolyl)acetonitriles	68

ФЕДОР СЕМЕНОВИЧ БАБИЧЕВ — К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



28 февраля исполняется 100 лет со дня рождения выдающегося химика-органика, известного специалиста в области химии гетероциклических соединений, заслуженного деятеля науки и техники, лауреата Государственной премии Украины, академика НАН Украины, доктора химических наук, профессора Федора Семеновича Бабичева.

Вся творческая жизнь, педагогическая и административная деятельность Ф.С.Бабичева связана с химическим факультетом Киевского государственного университета имени Т.Г. Шевченко, студентом которого он стал в 1936 году и закончил в 1944. Здесь, в стенах университета, и был пройден путь от студента, заведующего химическим складом до декана факультета.

Научную деятельность Ф.С.Бабичев начал будучи еще студентом. Первые шаги на научной ниве были сделаны в лаборатории академика В.П.Яворского, а становление как специалиста в области органической химии — под руководством известного химика-органика Андрея Ивановича Киприанова, с которым его связывало 25-летнее сотрудничество.

Круг научных интересов Ф.С.Бабичева велик и подтверждение тому — многочисленные теоретические и прикладные труды, касающиеся актуальных вопросов развития органической химии и особенно химии гетероциклических соединений, химии бензотиазола, тиазола, изоиндола, а также конденсированных ароматических и неароматических гетероциклических систем с узловым атомом азота.

Вместе с А.И.Киприановым Ф.С.Баби-

чев открыл (1950) реакцию алкилирования метиленовых оснований ряда бензотиазола, тиазола и нафтоотиазола галогеналкилами и показал, что при этом метиленовые основания реагируют в виде димеров с раскрытием одного из тиазолиновых колец такой димерной молекулы. Он также экспериментально доказал, что этилиденные основания ряда тиазола и бензотиазола, в отличие от метиленовых оснований, существуют в виде мономеров и алкилируются в боковую цепочку с сохранением тиазольного цикла. Исследования в этом направлении велись в условиях конкуренции с французскими и румынскими химиками, и только благодаря удивительной интуиции Федора Семеновича Бабичева более успешными оказались украинские ученые. Изучение метиленовых оснований ряда производных тиазола составило содержание его кандидатской диссертации (1948).



Ф.С.Бабичев и А.И.Киприанов с выпускниками и преподавателями кафедры органической химии.

В 1956 году Ф.С.Бабичев разработал простой метод синтеза бензтиазолилалкил(арил) карбоновых кислот, основанный на конденсации *o*-аминотиофенола с ангидридами двух основных карбоновых кислот. Исследования показали, что ангидриды дикарбоновых кислот в этой конденсации могут быть успешно заменены на лактоны, при этом образуются спирты с гидроксильной группой в β -, γ - и δ -положениях по отношению к бензтиазольному ядру. Этот новый класс органических кислот и спиртов, глубоко изученный Ф.С.Бабичевым,

стал ценной синтетической базой для получения 2,3-полиметилбензтиазолиевых солей и цианиновых красителей на их основе.

На первенство в синтезе указанных выше солей претендовали известные химики Г.Шварц и П. де Смет, но Ф.С.Бабичев доказал в своих работах, что их результаты ошибочны и в описанных ими превращениях образовывались совсем другие соединения.

С целью поиска закономерностей влияния структурных факторов на окраску молекул красителей Ф.С.Бабичев, используя реакции тиолактамов с α -галогенкетонами, осуществил синтез четвертичных тиазолиевых солей без *o*-фениленового фрагмента, то есть солей 1,2-полиметил-[1,3]-тиазолия. Такие соли не были прежде известны. Простота и новизна решения Ф.С.Бабичевым проблемы синтеза этих солей состоит в возможности аннелирования тиазольного цикла к уже существующей гетероциклической системе.

В дальнейшем в своих работах Ф.С.Бабичев, В.П.Хиля, Г.П.Кутров показали, что введение в состав полиметиленовой цепочки гетероатомов (например, серы или кислорода), в зависимости от их положения, приводит к bathochromному сдвигу полос поглощения, что было использовано для создания практически важных красителей ближнего ИК-диапазона. Некоторые из синтезированных красителей проявили хорошие фотосенсибилизационные свойства по отношению к галогенсеребряным эмульсиям. Исследования в этом направлении стали основой докторской диссертации Ф.С.Бабичева (1965) и способствовали развитию основных положений теории цветности полиметиновых красителей.

В середине 1960-х годов в органической химии наблюдалось ослабление интереса к ароматическим моно- и поликарбоциклам, внимание исследователей концентрируется на проверке справедливости концепции ароматичности, а именно гетероароматичности конденсированных гетероциклических систем. Особое место занимали полициклические структуры с узловым атомом азота, поскольку к ним относятся известные лекарственные препараты и биологически активные соединения. Именно синте-

зу таких конденсированных гетероароматических систем посвящены последующие работы Ф.С.Бабичева. Под его руководством, с В.Н.Бубновской и Г.П.Кутровым, разработаны принципиально новые методы синтеза 10- π -, 14- π - и 18- π -электронных гетероароматических систем.

В научной деятельности Федора Семеновича Бабичева удачно соединялись искусство органика-синтетика и специалиста в области идентификации пространственно сложных молекулярных структур методами физической органической химии и спектроскопии.

В конце 70-х годов Ф.С.Бабичев увлекся химией изоиндола, удивительного гетероциклического соединения, объединяющего в себе две, казалось бы, противоположные по своей природе характеристики — ароматичность и высокую реакционную способность. Именно это своеобразие определяло труднодоступность производных изоиндола в форме негидрированных (сопряженных гетероароматических) систем и их малую изученность. К 1971 году, когда Ф.С.Бабичев вместе с А.К.Тылтиным предложил оригинальный метод получения производных изоиндола конденсацией *o*-хлорметилбензонитрила с аминами, было известно всего 5 соединений с изоиндольной структурой. Сегодня на счету школы Ф.С.Бабичева по химии изоиндола — гипотеза электронного строения изоиндола, основанная на использовании расчетных методов и подтвержденная рентгеноструктурным анализом 2-метилизоиндола; систематическое исследование реакции Дильса–Альдера в симметрично и несимметрично замещенных изоиндолах с установлением критериев доказательств образования эндо- или экзо-аддуктов циклоприсоединения (Ф.С.Бабичев, В.А. Ковтуненко, З.В.Войтенко), десятки методов синтеза новых изоиндольных конденсированных систем, в том числе и новые перегруппировки. Особенно важны в синтетических целях скелетные перегруппировки, так как с их помощью можно перейти от относительно доступных к недоступным другими методами синтеза новым гетероциклическим системам. Обнаружено, например, что пиримидоизоиндол-2-оны превращаются в пиримидоизоиндол-4-оны (Ф.С.Бабичев, В.А.Ковтуненко, В.В.Ищенко). Показа-

но, что такая изомеризация наблюдается и для других пиримидоизоиндолонов, в которых пиримидиновый цикл аннелирован с ядрами тиюфена, фурана и бензофурана.

Успехи киевской школы в химии изоиндола освещены не только в многочисленных научных статьях, обзорах (“Успехи химии”, 1981 и 1994) и авторских свидетельствах, но и в монографии Ф.С.Бабичева, В.А.Ковтуненко “Химия изоиндола”, отмеченной (1985) премией имени Л.В.Писаржевского НАН Украины. Синтетические подходы, впервые разработанные при исследовании изоиндолов, были успешно использованы при исследовании химии изохинолинов, в том числе и конденсированных по грани *b*. Эта часть научных исследований Ф.С.Бабичева, в соавторстве с В.А.Ковтуненко и В.М.Киселем, отмечена (1995) премией имени А.И.Киприанова НАН Украины.

После более чем 20-летнего перерыва, в середине 80-х годов, Ф.С.Бабичев снова возвращается к опыту, приобретенному при изучении метиленовых оснований, с которых он начинал свою научную жизнь. В отличие от прежних работ, основанных, главным образом, на производных тиазола, этот этап его творчества характеризуется более широким подходом к выбору субстратов. Это α -цианометильные производные многих азагетероциклов (азинов и азолов), α -сульфонилметилазагетероциклы и карбокатионные аналоги метиленовых оснований, которые генерируются в процессе их превращений. Активацию α -метильной группы азагетероцикла проводят уже не через предшествующую его кватернизацию, а введением электроноакцепторного заместителя в α -положение. Вместе с Ю.М.Воловенко в результате изучения реакций ацилирования с последующим внутримолекулярным арилированием на указанных выше субстратах было синтезировано более 60 новых гетероциклических систем с узловым атомом азота, многие из которых имеют широкий спектр биологического действия — от бактерицидного до радиопротекторного. Научный цикл работ Ф.С.Бабичева “Молекулярный дизайн гетероциклических соединений” (с Ю.М.Воловенко и В.А.Ковтуненко) отмечен Государственной премией Украины в области науки и техники (1998).

Под руководством Ф.С.Бабичева защищено 25 кандидатских диссертаций и две докторские. Он — соавтор более 300 печатных работ, в том числе пяти монографий и пяти литературных обзоров.



Ф.С.Бабичев, Ю.М.Воловенко и В.А.Ковтуненко на вручении Государственной премии Украины в области науки и техники.

О научно-исследовательской работе Ф.С.Бабичева хочется сказать словами академика А.И.Киприанова: “Из краткого обзора работ Ф.С.Бабичева, приведенных мной в той последовательности, в какой они выполнялись автором, как мне кажется, ясно видны следующие их характерные особенности. Все работы Ф.С.Бабичева вполне оригинальны по той причине, что они взаимно связаны, вытекают одна из другой и представляют собой последовательное развитие его идей. Федор Семенович не искал и не заимствовал тем своих работ на стороне. Все его труды представляют собой одно целое. В этих работах все связано, нет ничего случайного. Важно и другое. Работы Ф.С.Бабичева не только оригинальны, но и актуальны, они существенны по содержанию, они обстоятельны и точны. Федор Семенович многократно раскрывал и исправлял ошибки других авторов, но никогда не попадал в их положение сам”.

Возглавляя на протяжении многих лет кафедру органической химии Киевского национального университета имени Тараса Шевченко, Ф.С.Бабичев инициировал, стимулировал развитие и других научных направлений на кафедре. Так, в 70-х годах на кафедре органической химии нынешним заведующим кафедрой членом-корреспондентом НАН Украины В.П.Хилей было основано новое научное направление, связанное с исследованием широкого распро-

страненных в природе и чрезвычайно биологически активных соединений — флавоноидов и изофлавоноидов, основу химической структуры которых составляют гетероциклические системы хромона и кумарина. Потом это направление переросло в отдельную специализацию на кафедре органической химии — химия природных соединений. Модификация молекул биофлавоноидов путем замены в классической структуре бензольного ядра ароматическими гетероциклами, содержащими кислород, серу и азот, позволила осуществить синтез большой группы потенциальных медицинских препаратов. В настоящее время успешно осуществляется синтез новых, но близких по строению к природным прототипам, производных флавонов, изофлавонов и неофлавонов, которые структурно включают ядра хромона, кумарина и изокумарина, функционализированные такими фармакоформными группами как аминокислоты, олигопептиды, карбоновые кислоты, амины, углеводы, ядра 5- и 6-членных гетероциклов и аренов, изучаются их физико-химические, спектральные и биологические свойства.



Ф.С.Бабичев и В.П.Хиля с венгерскими коллегами из Дебреценского университета.

Ф.С.Бабичев не только выдающийся химик-исследователь нашего времени, он был талантливым организатором науки: на протяжении 10 лет — вице-президент Академии наук Украины, неутомимый, скрупулезный и внимательный председатель редакционной коллегии

Украинской Советской Энциклопедии, заместитель главного редактора “Докладов АН УССР”, член редколлегий журналов “Биоорганическая химия” и “Украинский химический журнал”, член Комитета по государственным премиям УССР.



Академики Ф.С.Бабичев и В.П.Кухарь на выездном заседании Отделения химии НАН Украины.

60-е годы минувшего столетия были десятилетием стремительного вхождения в практику химиков-органиков спектроскопии ЯМР. Понимая актуальность этого метода, Ф.С.Бабичев сделал все возможное, чтобы приобрести для химического факультета спектрометры ЯМР, сначала фирмы Карл Цейсс (60 МГц) и затем фирмы Брукер (100 МГц). Тем самым научные исследования в области органической химии в Украине получили мощную приборную базу.

Ф.С.Бабичев — прекрасный педагог и замечательный лектор, один из самых демократичных деканов, при котором Дни химика на факультете превратились в общестуденческий праздник — КВН. Ценитель искусств, влюбленный в поэзию А.С.Пушкина, Федор Семенович был невероятно интересным, высокоэрудированным, интеллигентным и добрым человеком с прекрасно развитым чувством юмора и самоиронии.

И остается только сожалеть, что все эти эпитеты с 28 апреля 2000 года мы можем употреблять только в прошедшем времени. Память о Федоре Семеновиче — в сердцах всех, кому посчастливилось знать и работать с ним, а дело его жизни достойно продолжают ученики.

В.П.Хиля, В.В.Ищенко

Світлій пам'яті вчителя і неймовірної Людини —
Федору Семеновичу Бабичеву присвячуємо

УДК 547.1-316

Л.М.Потіха*, В.О.Ковтуненко

РЕАКЦІЇ γ -ГАЛОГЕНЗАМІЩЕНИХ АЛЬДЕГІДІВ (ГЕТЕРО)АРОМАТИЧНОГО РЯДУ З НУКЛЕОФІЛАМИ

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
вул. Володимирська, 64, Київ 01601, Україна

* e-mail: potikha_l@mail.ru

Вперше систематизовано літературні дані щодо використання похідних γ -галогензаміщених альдегідів ароматичного ряду — *орто*-(галогенометил)бензальдегідів та 1,2-дизаміщених (галогенометил)альдегідів гетероароматичного ряду — в реакціях з нуклеофільними реагентами та застосування їх для побудови гетероциклів. Проаналізовано закономірності перебігу реакцій і напрямки подальших карбо- та гетероциклізацій на їх основі. Розгляд властивостей альдегідів структуровано за типом нуклеофільного реагенту, що використовується на початковому етапі перетворення.

Ключові слова: γ -галогено- α,β -ненасичені альдегіди, 2-(галогенометил)бензальдегід, нуклеофільне заміщення, гетероциклізація, циклізація.

ВСТУП. Постійно зростаюча необхідність у нових матеріалах та ліках, перелік яких сьогодні поповнюється насамперед за рахунок складних молекул карбо- та гетероциклів, стимулює розвиток досліджень на основі “синтонного підходу” — побудови молекул із уніфікованих поліфункціональних будівельних блоків. Прикладом успішної реалізації такої стратегії є застосування в органічному синтезі похідних γ -галогенкротонової кислоти [1]. Їх молекули є поліфункціональними, що у поєднанні з істотною різницею в електрофільних властивостях альтернативних реакційних центрів, і, як наслідок, достатньо високої регіоселективності реакцій за їх участю, визначають доволі широкий перелік реалізованих синтетичних схем. Розширення кола сполук, споріднених за будовою до похідних γ -галогенкротонової кислоти, приводить до γ -галогензаміщених α,β -ненасичених альдегідів та їх аналогів з ароматичного ряду — *орто*-(галогенометил)бензальдегідів та 1,2-дизаміщених (галогенометил)альдегідів гетероароматичного ряду.

На відміну від кислот властивості альде-

гідів вивчені порівняно мало, а застосування їх у синтезі гетероциклів знаходяться на початковому етапі розвитку. Типи взаємодій, в яких можуть брати участь похідні γ -галоген- α,β -ненасичених карбонільних сполук як електрофільні реагенти, визначають декілька структурних фрагментів: галогенометильна (галоген — Cl, Br, I) і карбонільна групи та подвійний зв'язок поєднані в єдину спряжену систему. Приналежність подвійного зв'язку до ароматичної системи звужує коло доступних перетворень, але, як і в ненасичених сполуках аліфатичного ряду, зберігає високий рівень їх реакційної здатності, співмірний з простішими α -галогенкарбонільними сполуками. Наслідком порівняно вищої карбонільної активності альдегідів, ніж похідних кислот, є загальне збільшення реакційної здатності всіх функціональних груп в їх структурі, що відображається у відносно низькій стійкості та обмеженому переліку доступних сполук і типів реакцій з нуклеофілами, які вивчалися. Найбільше це проявляється для альдегідів аліфатичного ряду, основна область використання яких в органічному синтезі — одер-

жання полієнових систем. Більш стійкі і, відповідно, доступніші альдегіди ароматичного ряду знайшли різноманітне застосування.

У даному огляді зроблена спроба систематизації накопичених на сьогодні літературних даних щодо перетворень, націлених на дизайн гетероциклів на основі похідних 2-(галогенометил)бензальдегідів та *орто*-(галогенометил)заміщених альдегідів гетероароматичного ряду за участю нуклеofilів. Переважна більшість реакцій (гетеро)ароматичних альдегідів з нуклеофилами, що описані в літературі, — це взаємодія по одній з функціональних груп, продукт якої є цільовим або стартовим для подальших перетворень без участі інших фрагментів молекули вихідної сполуки. Тому подальший розгляд властивостей альдегідів структуровано за типом нуклеофильного реагенту, що використовується на початковому етапі перетворення.

Реакції з *N*-нуклеофилами. Взаємодія 2-галогенометилбензальдегідів з *N*-нуклеофилами систематично не вивчалась. Відомі лише приклади реакцій з окремими представниками *N*-вмісних реагентів та альдегідів, які використано переважно для вирішення вузьких синтетичних задач. Так, взаємодія 2-бромометилбензальдегіду 1 з первинним аміном 2 у присутності NaHCO_3 закінчується на стадії утворення продукту алкілювання — вторинного бензиламіну 3:

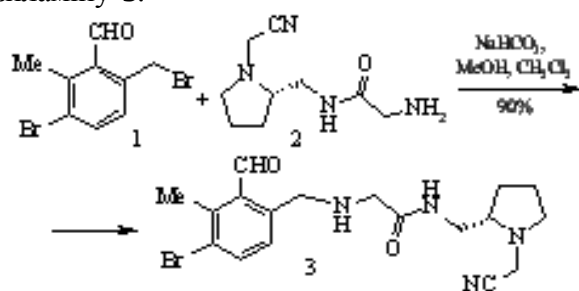


Схема 1.

Сіль аміну 3 була запатентована в якості протидіабетичного засобу в 2010 році [2].

Нещодавно японськими хіміками було показано, що в результаті реакції 2-хлорометилбензальдегіду 4a з бензиламіном з високим виходом утворюється 2-бензил-2*H*-ізоіндол 5 [3]. Реакцію проводили з двохкратним надлишком аміну за кімнатної температури в розчині аце-

тонітрилу. За тією ж процедурою, з метою пошуку нових хімічних речовин для підвищення стійкості рослин проти стресу, синтезовано ряд *N*-алкілізоіндолів — вихідних для отримання ряду епімінобензо[*f*]ізоіндолів та (епоксіміно)бензо[*f*]ізоіндолів [4]. Синтез *N*-арилізоіндолу здійснено на основі 2-бромометилбензальдегіду 4b теж у м'яких умовах, але в інертній атмосфері [5].

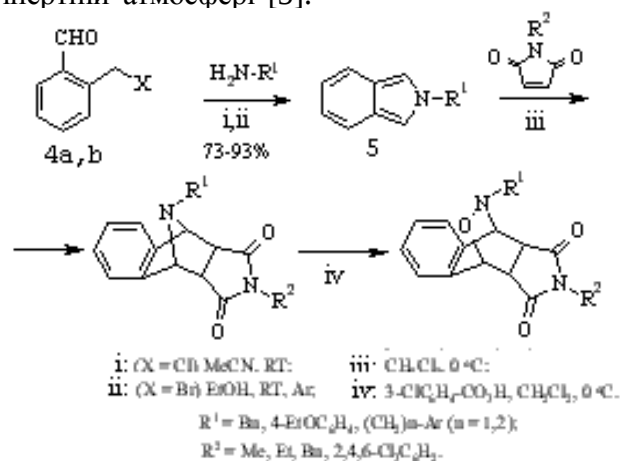


Схема 2.

Одним із шляхів синтезу потенційно біологічно активних похідних бензо[*f*]ізоіндол-4,9-діону є відновне амінування відповідного 3-(бромометил)-1,4-диметоксинафтален-2-карбальдегіду 6 з наступним окисненням нестійкого проміжного продукту 7 [6]:

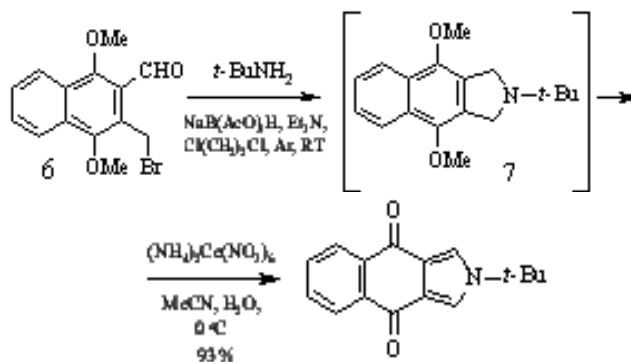
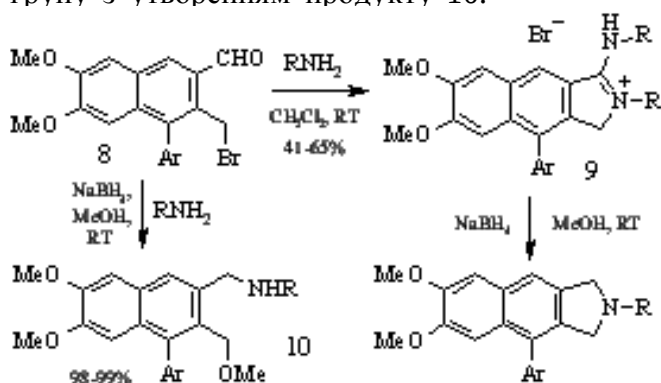


Схема 3.

Взаємодія похідних 3-(бромометил)-4-арил-2-нафталальдегіду 8 з первинними амінами [7] супроводжується окисненням та нуклеофильним заміщенням гідроксильної групи в проміжному продукті циклізації, що веде до солей 3-аміно-1*H*-бензо[*f*]ізоіндолію 9, продукту

кти відновлення яких демонструють гарний рівень анти-ВІЧ активності. При амінуванні вихідних альдегідів 8 у присутності борогідриду натрію циклізація не відбувається, але атом бромів заміщується на алкоксильну групу з утворенням продукту 10.



Ar = 3,4-(MeO) $_2$ C $_6$ H $_3$; R = Me, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu.

Схема 4.

2-Хлорометилбензальдегід 11а при взаємодії з 2,4-динітрофенілгідратином реагує по карбонільній функції, з помірним виходом утворюючи 2,4-динітрофенілгідрозон 12а [8]. При проведенні реакції у присутності FeCl_3 [9] зареєстровано утворення фенілгідрозону 12b із 2-бромометилбензальдегідом 4b. Подальше нагрівання з поташем приводить до циклізації сполуки 12b у 2-феніл-1,2-дигідрофталазин 13а. За такою ж схемою відбувається перетворення й у випадку бромальдегідів 14, 15 при дії фенілгідрозину та ряду заміщених арилгідрозинів на альдегід 4b [9] (схема 5).

Використовуючи в якості відновника си-

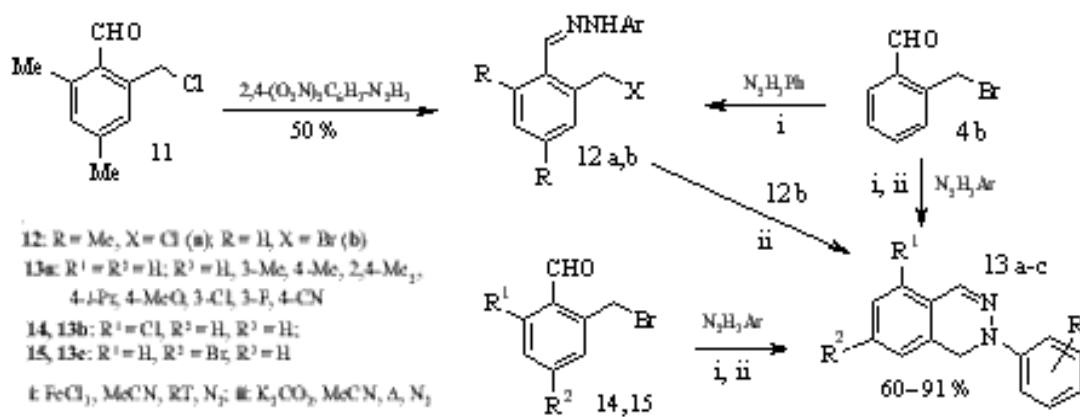


Схема 5.

стему тріетилсилан—трифтороцтова кислота, провели відновлювальне амінування 2-(бромометил)-5-флуоробензальдегід 16 *m*-бутилкарбаматом. Продукт реакції — бромометильна похідна 17 — є цінним інтермедіатом у синтезі інгібіторів кінрази р-38, які можуть використовуватись у лікуванні астми [10].

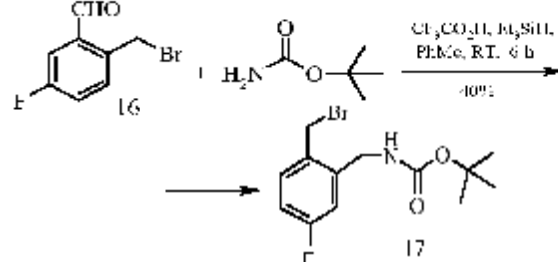


Схема 6.

Реакції 2-галогенметилбензальдегідів з вторинними амінами описані в багатьох роботах, де продукти алкілювання є цільовими або проміжними в більш складних схемах перетворень. Як синтез цільових продуктів описано алкілювання 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну [11] та похідної піперазину [12] 2-(бромометил)бензальдегідом 4b. Алкілювання монозаміщених амідів можливе лише у присутності сильних основ. Одержані бензиламід 18, *N*-бензилтіазолон 19 та бензилфталімід 20 далі були використані для побудови гетероциклічних систем. За реакцією Поварова при мікрохвильовому опроміненні одержано похідну дибензо[*b,h*][1,3]тіазоло[5,4,3-*de*][1,5]нафтиридину 22 [13]. Декількостадійне перетворення 2-[(2-йодоаніліно)метил]бензальдегідів 18 у присутно-

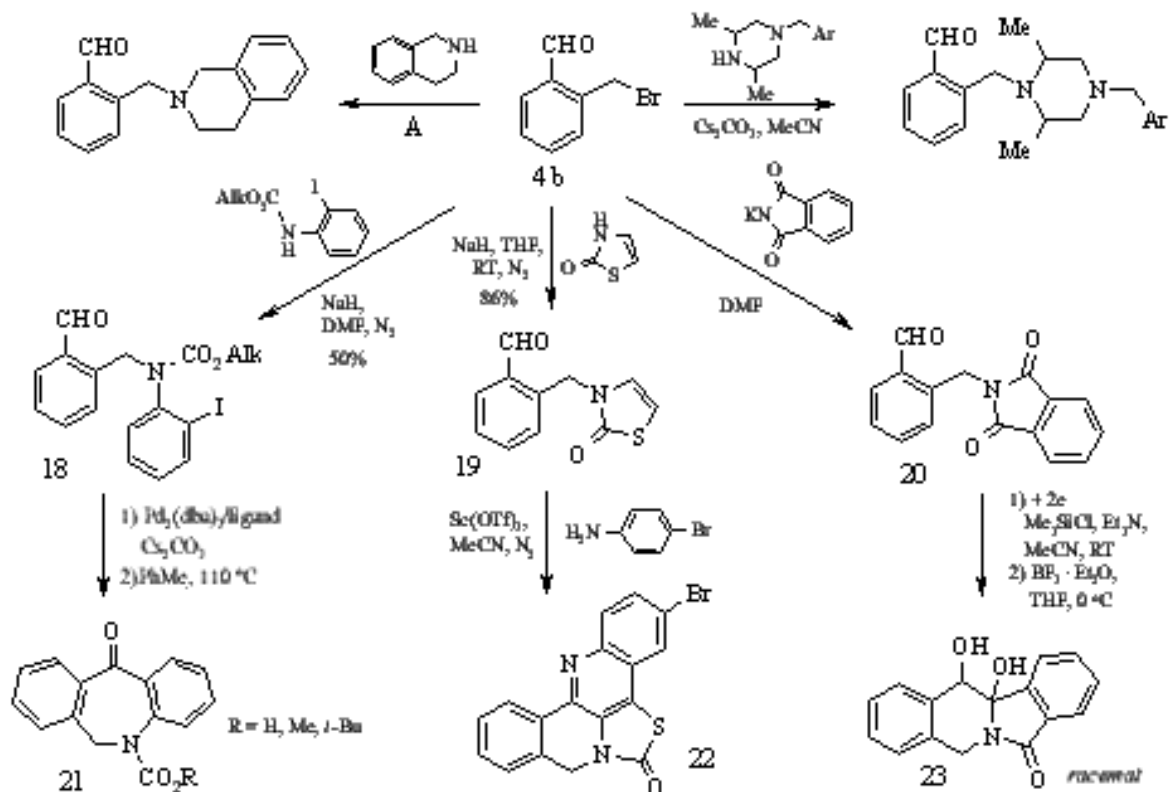


Схема 7.

сті паладієвого каталізатору приводить до продуктів внутрішньомолекулярного ацилювання — дибензо[*b,e*]азепін-11-онів 21 [14]. Циклізацію фталіміду 20 у похідні ізоіндоло[2,1-*b*]ізохіноліну 23 здійснено в умовах електрохімічного відновлення [15] (схема 7).

В усіх наведених прикладах авторами виділені та охарактеризовані продукти алкілювання амінів. Але при проведенні реакції з хіральним α -амінонітрилом відбувається більш складне перетворення, яке в одну стадію приводить до циклічного продукту — ізоіндолу 24, який при хроматографуванні легко окислюється в ізоіндолон [16]:

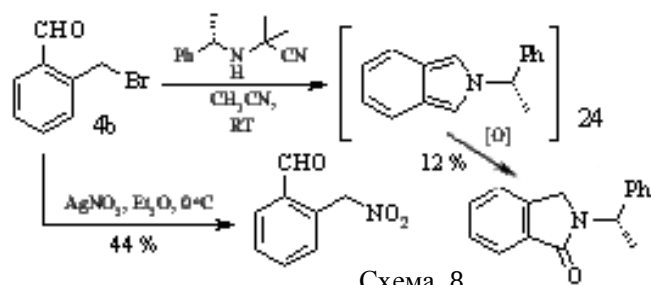
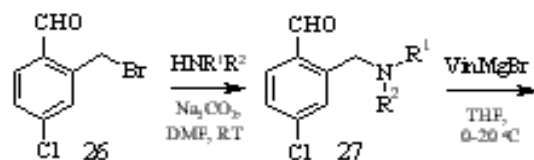


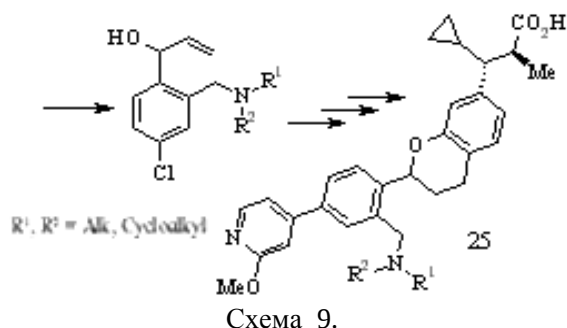
Схема 8.

Утворення сполуки 24 доведено одержанням її аддуктів Дільса–Альдера з *N*-феніл-малеїмідом. Атом бром у 2-бромометилбензальдегіді 4b може бути заміщений на нітрогрупу дією нітриту срібла [17], що було використано в асиметричному синтезі тетрагідронафталенів.

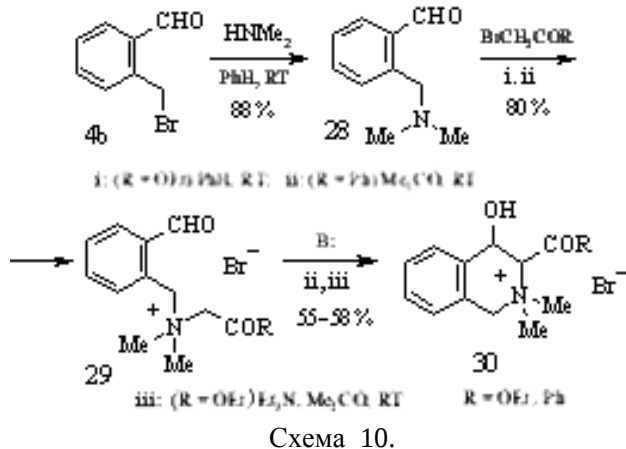
Багатостадійна схема синтезу похідних 2-арилхроману 25 також включає алкілювання діалкіламінів 2-(бромометил)бензальдегідом 26 у присутності основи [18], а формільна група залучена для побудови системи хроману, де стартовою стадією є взаємодія аміноальдегіду 27 з вінілмагній бромідом (схема 9). Біциклічні продукти 25 запатентовані як ефективні засоби для профілактики діабету 2-го типу.

У схемі синтезу похідних 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну 30 на початковому етапі та-

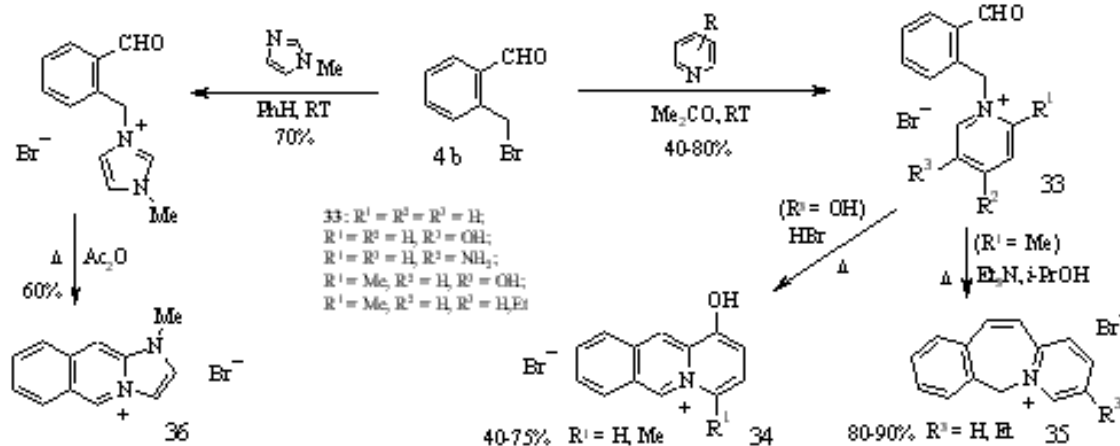




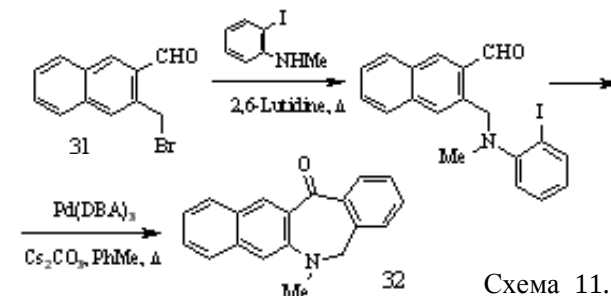
кож проведено алкілювання диметиламіну бромальдегідом 4b. Взаємодія четвертинних солей 29, одержаних кватернізацією амінопохідної 28 α-галогенкарбонільними сполуками, з основами приводить до утворення циклічних продуктів 30 [19]:



У випадку реакції з фенацилбромідом циклізація відбувається вже на стадії кватернізації аміну 28.



Продукт алкілювання 2-йодо-N-метиланіліну 3- (бромометил)-2-нафталальдегідом 31 використано для здійснення циклізації в похідну бензо[*b*]нафто[2,3-*e*]азепіну 31 шляхом Pd⁰-каталізованого ацилювання [20]:



При взаємодії 2-(бромометил)бензальдегіду 4b з піридинами у м'яких умовах з високими виходами одержані піридинієві солі 33, надалі використані для синтезу піридоконденсованих ізохінолінів та азепінів (схема 12).

Основними умовами для здійснення перетворення сполук 33 у солі акридинію 34 [21, 22] є проведення реакції в кислому середовищі і наявність в *мета*-положенні вихідного піридину донорної групи, яка активує внутрішньомолекулярне електрофільне заміщення. Циклізація солей 2-піколінію в похідні 6*H*-піrido[1,2-*b*][2]бензазепіну 35 ефективно проходить у присутності основи [23]. Кватернізацією 1-метилімідазолу в бензені одержано відповідну четвертинну сіль за кімнатної температури, а подальшу циклізацію в бромід 1-метил-1*H*-імідазо[1,2-*b*]ізохінолін-4-ію 36 прове-

дено шляхом двохгодинного кип'ятіння розчину солі імідазолію в оцтовому ангідриді [23].

У літературі нами знайдено декілька прикладів реакцій з *N*-вмісними нуклеофілами за участю *орто*-галогенметилзаміщених гетероциклічних альдегідів. Алкілювання похідної морфоліну 4-(бромометил)-1*H*-1,2,3-тріазол-5-карбальдегідом 37 здійснено в інертній атмосфері у присутності поташу [24]. У схожих умовах під дією бензиламіну на 3-форміліндол 38 відбувається циклізація в піроло[3,4-*b*]індол, але з низьким виходом [25].

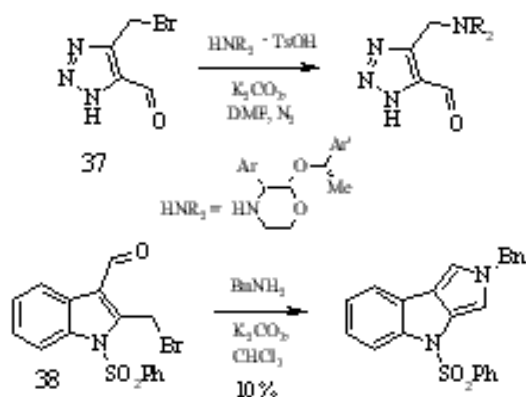


Схема 13.

Алкілювання 2-оксопіперазину 6-(хлорометил)піроло[2,1-*f*][1,2,4]тріазин-7-карбальдегідом 39 проведено у присутності сильної основи за кімнатної температури [26]. Наступне відновлення цинком отриманого аміну 40 веде до карбінолу 41, який був використаний для синтезу ряду похідних вказаної гетеросистеми з високим рівнем протипухлинної активності:

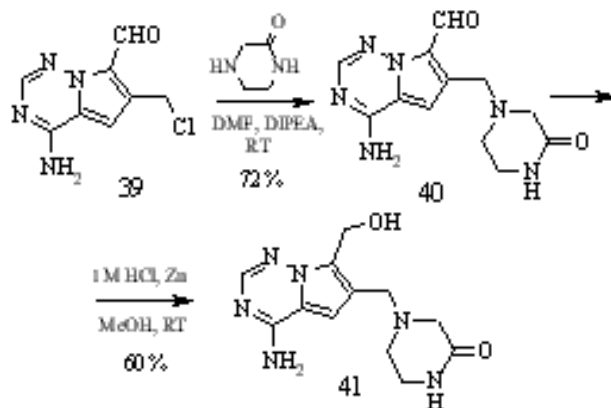


Схема 14.

Один із шляхів синтезу похідних імідазо[1,5-*a*]піридинів, що виявляють високий рівень інгібування, — індоламін 2,3-діоксигенази і/або триптофан 2,3-діоксигенази, базується на використанні в якості вихідної сполуки 2-(хлорометил)нікотинальдегіду 42 [27]. Диформамід натрію алкілювали у м'яких умовах, а цільові карбіноли 43 одержано в стандартних умовах при використанні реактивів Грин'єра з помірним виходом:

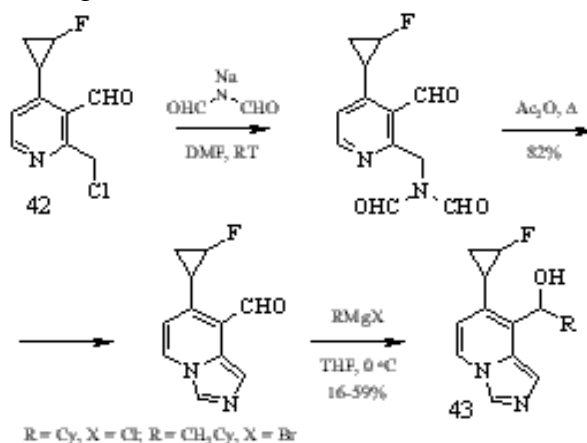


Схема 15.

Реакції з *S*-нуклеофілами. Більшість відомих прикладів реакцій 2-галогенметилбензальдегідів з *S*-нуклеофілами проходять за участю лише галогенметильної групи і є реакціями нуклеофільного заміщення. Так, при взаємодії альдегіду 4b з Na₂S в диметилформаміді за кімнатної температури утворюється сульфід 44 [28]:

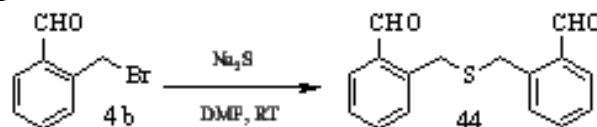


Схема 16.

Іншим прикладом є алкілювання бензилтіолів галогенметильними похідними 45 в умовах міжфазного каталізу [29]. Сульфід 46 одержують з виходами 60–75 %, при цьому утворення продуктів *O*-алкілювання вихідного субстрату не спостерігалось (схема 17).

Схема синтезу дитіа[3,3]метапарациклофанів 47 також базується на взаємодії 2,5-*bis*-(бромометил)терефталальдегіду 48 з бензилтіолами у присутності основи [30] (схема 18).

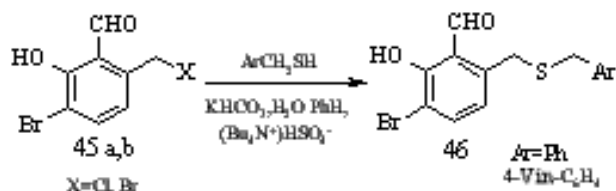


Схема 17.

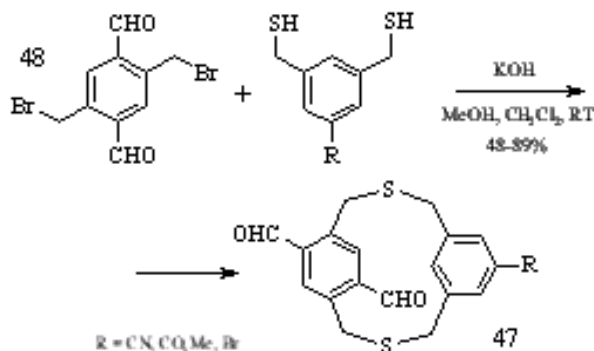


Схема 18.

У патенті [31] описано алкілювання сульфиту натрію бромідом 4b за Штреккером. Натрієву сіль сульфокислоти 49 отримують з виходом 80 % при двохгодинному кип'ятінні еквімолярної суміші реагентів з тетрабутиламоній йодидом у воді:

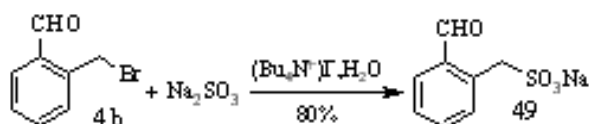


Схема 19.

Прикладом діастереоселективної реакції S-алкілювання є взаємодія захищеного цистеїну сульфенату з бромальдегідом 4b:

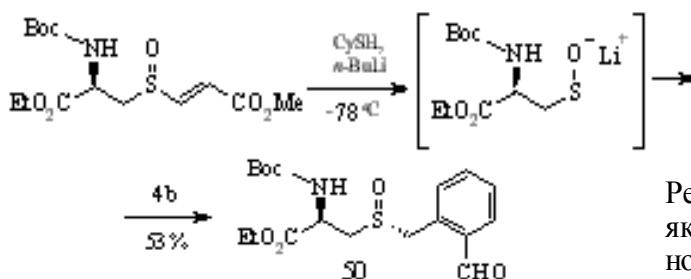


Схема 20.

Співвідношення *R,R*- і *R,S*-діастереоізомерів 50 складає 93:7 [32]. Сульфенат генерували дією циклогексантиолу і *n*-бутиллітію

на етил 3-{[(1*E*)-3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-іл]сульфініл}аланінат.

У рамках пошуку зручних методів синтезу інтермедіатів тіонуклеозиду проведено реакцію похідної хлоральдегіду 51 з гідросульфідом натрію, яка завершується циклізацією в 1,3-дигідро-2-бензотіофен 52 [33]:

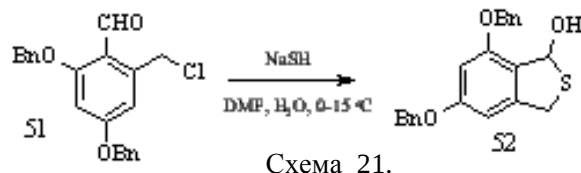


Схема 21.

Оригінальний метод синтезу похідної 1,3-дигідробензо[*b*]тіофен-2,2-діоксиду 54 та ізомерного йому 1,4-дигідробензоксатієн-3-оксиду 55, який базується на алкілюванні йодоальдегідом 53 діоксиду сульфуру, запропоновано в роботі [34]. Ключовими стадіями при циклізації в діоксид 54 є відновлення карбонільної групи, а перетворення сполуки 54 в 55 — відновлювальне розщеплення тіофенового циклу:

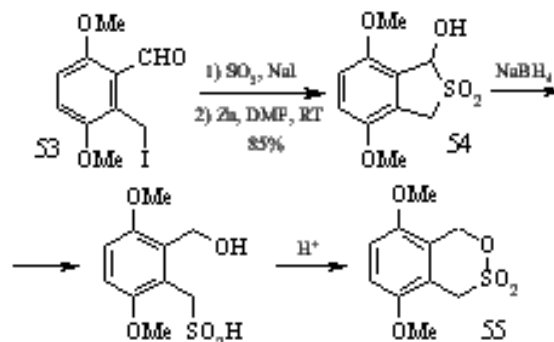
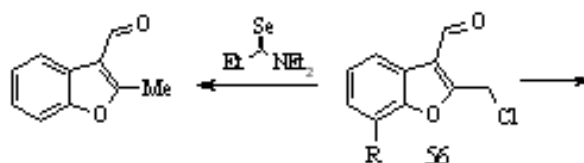


Схема 22.

Прикладом реакції з *S*-вмісним нуклеофілом на основі γ-галогенальдегіду гетероциклічного ряду є утворення похідних тієно[3,4-*b*][1]бензофурану при нагріванні бензофуран-3-карбальдегідів 56 з тіоацетамідом в етанолі [35–37] (схема 23). Реакція з *N,N*-діетилселенопропіонамідом, яку використовують для добування селенольного циклу, в даному випадку привела до ут-



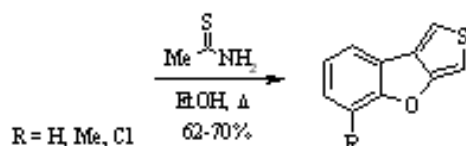


Схема 23.

ворення продукту відновлення хлорметильної групи до метильної, незалежно від умов, що були застосовані [35].

Реакції з О-нуклеофілами. Нуклеофільне заміщення атома хлору в хлорметилбензальдегіді 57 на метоксигрупу з високим виходом проводять кип'ятінням його метанольного розчину з нітратом срібла [38]:

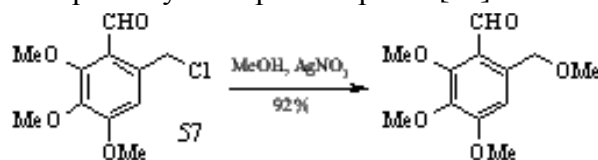


Схема 24.

У багатостадійних синтезах при необхідності захистити альдегідну групу в 2-(галогенометил)бензальдегідах використовують диметилацетальний та 1,3-діоксолановий захист. Ди-

метилацеталі 58 з високими виходами отримують дією триметилортоформіату на метанольний розчин карбонільної сполуки (4, 16) в присутності каталітичних кількостей TsOH [39–42]. У подібних же умовах одержано діетилацеталь типу 58 [43] для проведення алкілювання фузікоцину, а в сильно основному середовищі, який далі перетворено в дітерпенпептидний кон'югат 60 — потенційний регулятор різних фізіологічних процесів. Діоксолан 59 [44] був використаний для синтезу ряду діалкіламідів в достатньо м'яких умовах (схема 25).

Першою стадією в запропонованому авторами робіт [45, 46] методі синтезу препарату олопатадину, селективного блокуєра гістамінових H1-рецепторів, є алкілювання метил (4-гідрокси-3-йодофеніл)ацетату. Продукт 61 отримують з високим виходом при трьохгодинному кип'ятінні еквівалентних кількостей реагентів в ацетонітрилі з поташем в присутності NaI. Похідні 6,11-дигідробензо[*b,e*]оксепіну 62 одержано за наступними реакціями Віттіга та Хека (схема 26).

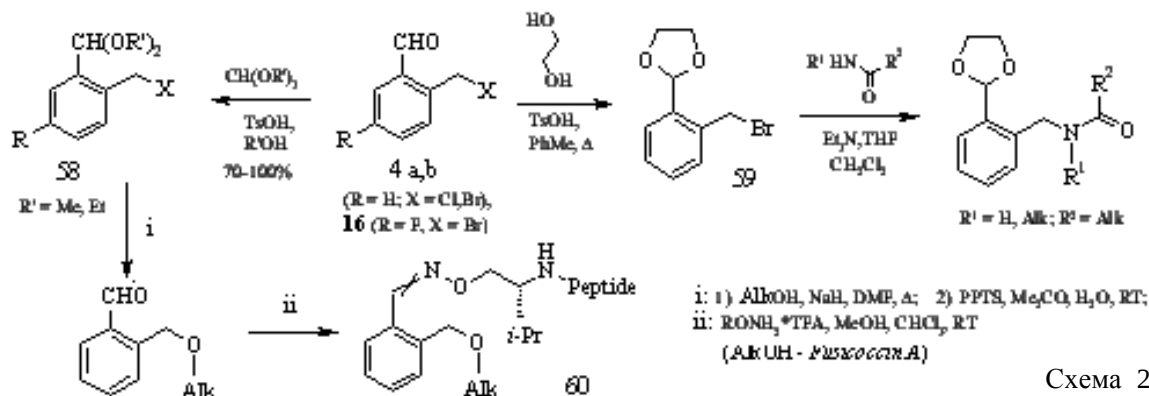


Схема 25.

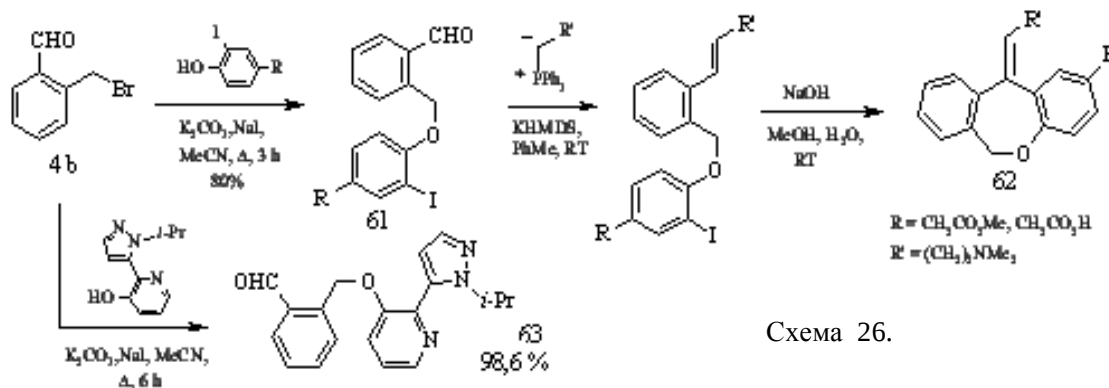
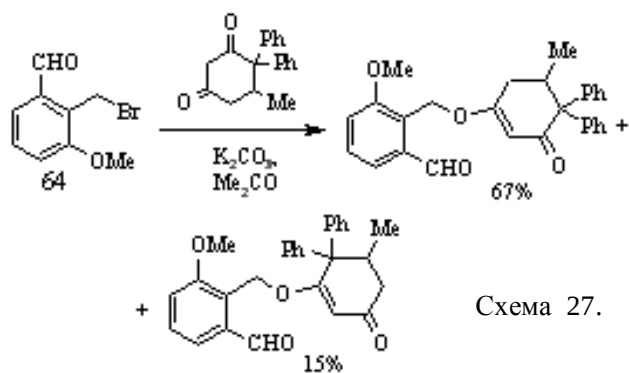


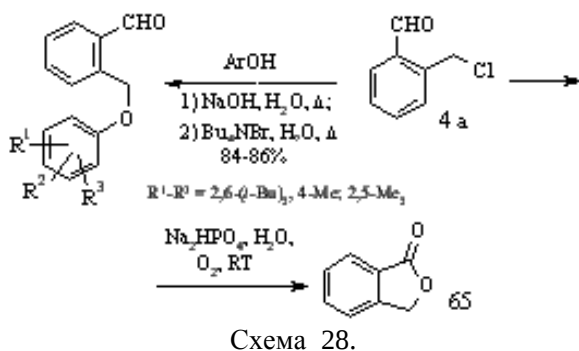
Схема 26.

При алкілюванні похідної 3-гідроксипіридину в тих самих умовах отримано потенційний модулятор HbS 63, який був запатентований як перспективний засіб для лікування хвороб крові [47].

Зазвичай для 1,3-дикетонів характерне C-алкілювання бензилбромідами, проте при взаємодії 5-метил-4,4-дифенілциклогексан-1,3-діону з бензилбромідом 64 в ацетоні в присутності поташу відбувається виключно O-алкілювання, а продуктами реакції є суміш двох регіоізомерів, в якій закономірно переважає менш стерично навантажений [48].

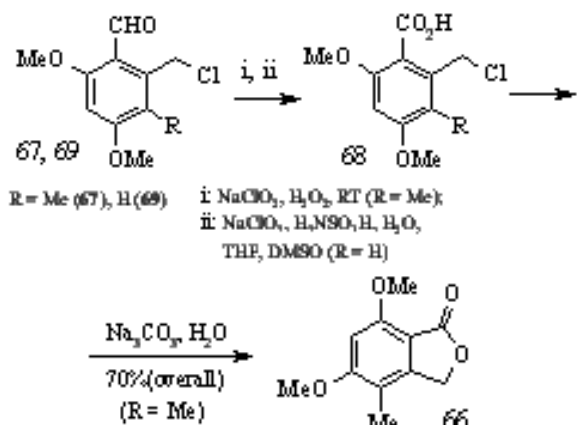


Атом хлору в 2-(хлорметил)бензальдегіді 4а також був успішно заміщений на фенольний залишок, але в дещо більш жорстких умовах порівняно з відповідним бромідом 4b [49]:



До реакцій з O-вмісними реагентами, очевидно, можна віднести й деякі реакції окиснення. Сполука 4а досить легко окислюється у слаболужному водному розчині під дією кисню повітря, що приводить до фталіду 65 [50]. 5,7-Диметокси-4-метилфталід 66 є ключовим інтермедіатом у синтезі мікофенолової кислоти, імуносупресорного засобу, який є селективним і оборотним інгібітором інозинмонофосфатдегідрогенази [51].

Окиснення альдегідної групи вихідного бензальдегіду 67 проводять за кімнатної температури дією водного розчину хлориту натрію в присутності пероксиду водню. Формування лактонного циклу було досягнуто двохгодинним кип'ятінням у водному розчині карбонату натрію проміжної бензойної кислоти будови 68.



Окисненням альдегіду 69 NaClO_2 у присутності сульфамінової кислоти отримують відповідну кислоту 68 ($\text{R} = \text{H}$), яка знайшла застосування в синтезі антибіотику радіциколу та інших біологічно активних макролітів [52–56]. Використання SeO_2 в якості окисника дозволяє з невисоким виходом провести селективне окиснення бромометильної групи в сполуці 70 до альдегідної [38].

Реакції з галогенідами та псевдогалогенідами. Реакції перегалогенування для 2-(галогенометил)бензальдегідів та їх гетероаналогів невідомі. Своєрідна реакція флуорування описана в роботах [57, 58]. Ключовим інтермедіатом у синтезі похідних (N-арилпіролідін-3-іл)оцтової кислоти, які виявляють високий рівень інгібуючої дії на СХЗС рецептор хемокінів 1, є 1-(бромометил)-2-(диформетил)-бензен 71, який отримують дією [біс(2-метоксиетил)аміно]-сульфур трифлуориду на бромаль-

дегід 26 в інертній атмосфері за кімнатної температури:

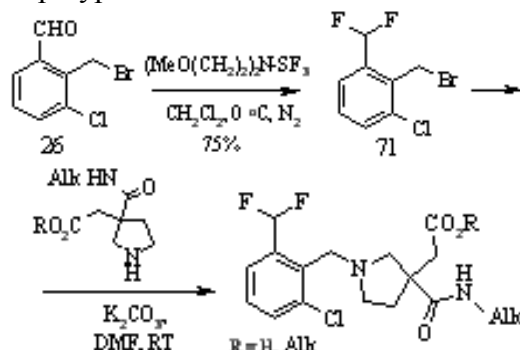


Схема 30.

Реакція з ціанідом натрію представлена лише одним прикладом проведення її в кислому середовищі. При цьому нагрівання 2-(хлорометил)бензальдегіду 4а з синільною кислотою в диметилсульфоксиді завершується внутрішньомолекулярною циклізацією в 1,3-дигідро-2-бензофуран-1-карбонітрил 72 [59]:

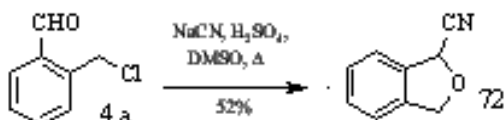


Схема 31.

Нуклеофільне заміщення атома галогену в 2-(галогенометил)бензальдегідах 4b, 15, 73–75 на азидну групу є першою стадією низки перетворень, яка включає конденсацію Кневенагеля та 1,3-диполярне циклоприєднання, що приводить до функціоналізованих похідних

8H-[1,2,3]тріазоло[5,1-a]ізоіндолу 76 [60]:

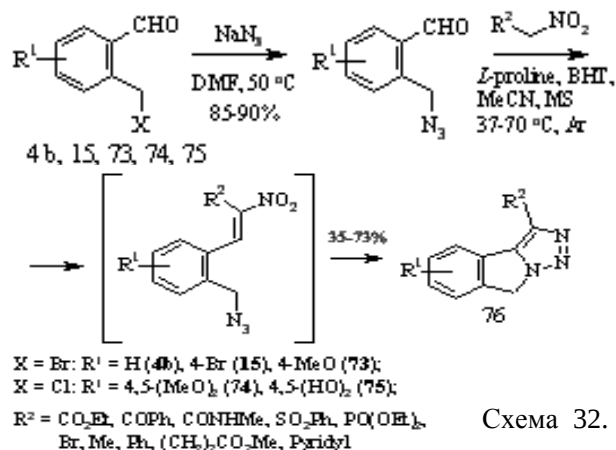


Схема 32.

Реакції з утворенням нових C–C-зв'язків. N-Гетероциклічні карбени (NHC) є перспективним типом органокаталізаторів для активації карбонільних сполук, зокрема, альдегідів. Німецькими дослідниками [61] запропоновано новий метод побудови системи ізохроману, яка базується на взаємодії похідних 2-(бромометил)бензальдегіду 4b, 26, 77, 78 з N-гетероциклічними карбенами у присутності сильної основи, що приводить до циклічних продуктів конденсації 79. У присутності Cs_2CO_3 приєднання карбену супроводжується дегідробромованням з утворенням o-хіноліндиметанового інтермедіату 80, здатного до подальшого [4+2] циклоприєднання активованих карбонільних сполук у досить м'яких умовах, що відкриває шлях до функціоналізованих 1-ізохроманонів 79.

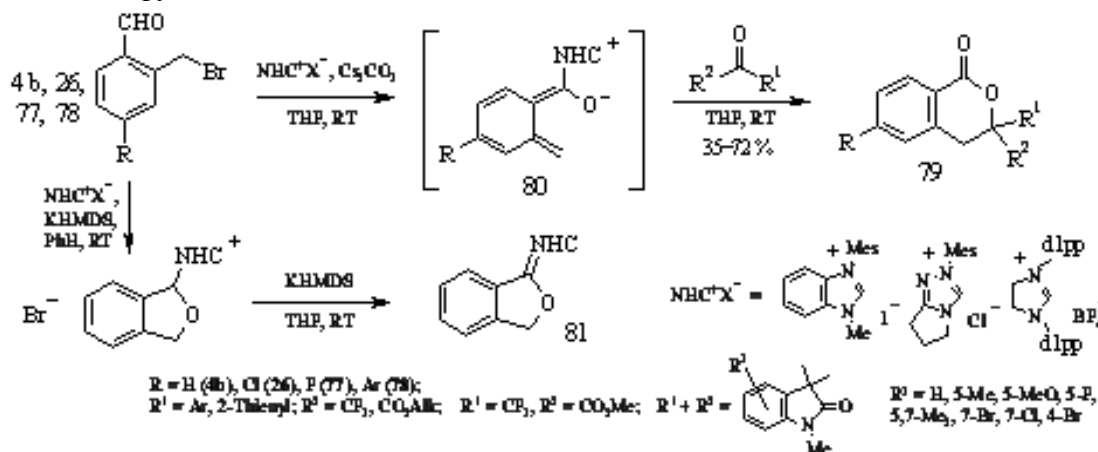
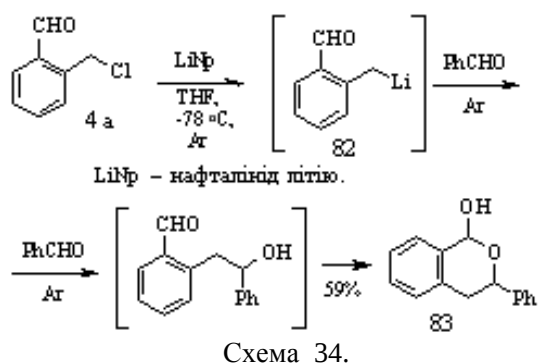


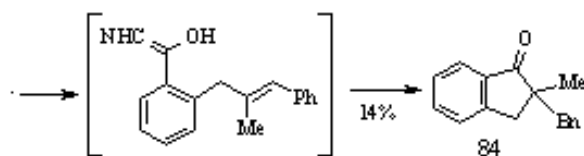
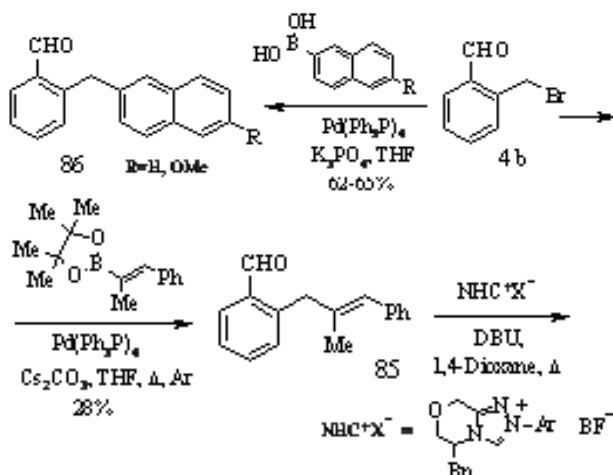
Схема 33.

Сильна основа *bis*(триметилсиліламід) калію (KHMDS) провокує інший перебіг реакції — внутрішньомолекулярне заміщення атома бромів з утворенням бензофурану 81 (схема 33).

Подібна схема побудови системи ізохроману [62] базується на взаємодії бензиллітійової похідної 82, отриманої при відновлювальному літійуванні хлороальдегіду 4а, з бензальдегідом. Внутрішньомолекулярна конденсація проміжного алканолу без участі додаткової основи приводить до похідної ізохроману 83, яка є рацемічною сумішшю (60:40):

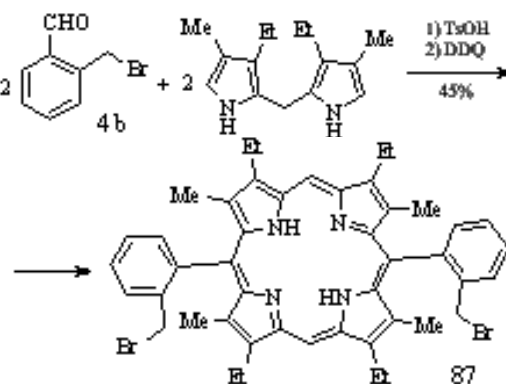


Ще один варіант циклізації за участю N-гетероциклічних карбенів на основі бромальдегіду 4b реалізовано в схемі синтезу індан-1-ону 84 [63], де першою стадією є реакція Сузукі, яка включає відновлювальне металювання вихідного галогеніду. Перетворення завершується внутрішньомолекулярним гідроацилюванням у проміжному продукті конденсації 2-(аліліл)бензальдегіду 85 з карбеном у присутності дізабіциклоундецену (DBU):



Високий синтетичний потенціал 2-(галогенометил)бензальдегідів продемонстровано авторами роботи [64] на прикладі синтезу похідних 2-(2-нафтилметил)бензальдегіду 86. Кроспоеднання броміду 4b з 2-нафтилбороновою кислотою по Сузукі було використано для синтезу аналогів 9-амінометил-9,10-дигідроантрацену (AMDA).

При конденсації 2-бромометилбензальдегіду 4b із заміщеним 2,2'-дипіролілметаном у присутності *n*-толуолсульфокислоти, з наступною обробкою DDQ, отримують порфірин 87:



Вільні бромометильні залишки дозволяють проводити подальші модифікації ліганду [65].

Реакції *орто*-(галогенометил)заміщених альдегідів ряду індолу та тіофену з СН-кислотами використано для одержання ключових інтермедіатів у синтезі конденсованих систем на їх основі. Алкілування β-дикарбонільної похідної гексагідро[1,3]оксазоліпіридину бромальдегідом 38 відбувається у присутності сильної основи — гідриду натрію [65, 67]. На основі одержаного продукту 88 здійснено багатостадійний енантіоселективний синтез алкалоїду 16-епісіліцину (схема 37).

У схемі синтезу похідних 4*H*-тієно[3,4-*c*]-піролу 93а,в використано послідовність реакцій, яка базується на конденсації 4-(хлорометил)тіофен-3-карбальдегіду 89 з малоновим

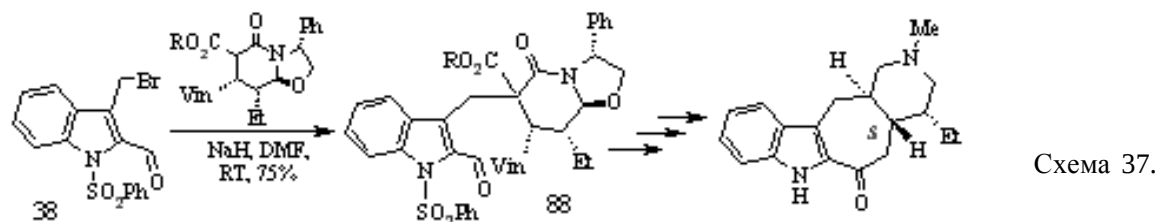


Схема 37.

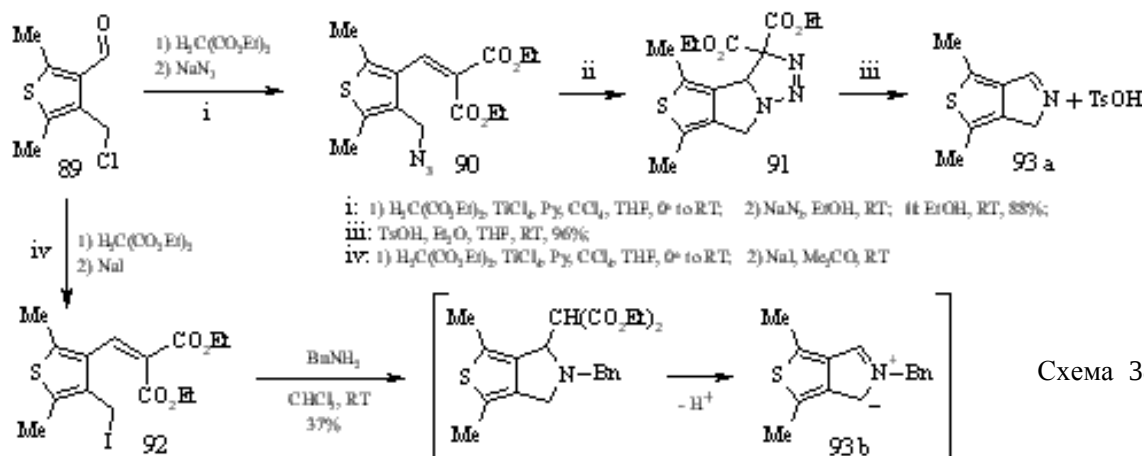


Схема 38.

естером [68]. Добудову пірольного циклу здійснено двома шляхами: циклізацією азидопохідної 90 з наступним розкладом триазолу 91 під дією *n*-толуенсульфокислоти, і взаємодією йодметилтіофену 92 з бензиламіном. Обидва варіанти циклізації відбуваються у м'яких умовах. Взаємодія з бензиламіном приводить до бетаїну 93b, що підтверджено утворенням продукту циклоприсоединення з *N*-фенілмалеїніміном (схема 38).

Реакції з *P*-нуклеофілами. Синтез α,β -ненасичених карбонільних сполук 94, що базується на взаємодії з ілідами фосфору, виконано при нагріванні в бензені з високими виходами [69]. На реакції Віттига також ґрунтується синтез дибензо[*a,e*]циклооктену та трибензо[*a,e,i*]циклододецену, де ключовою стадією стало алкілювання трифенілфосфіну хлоральдегідом 4a [70]. Фосфонієва сіль 95 утворюється з майже кількісним виходом. При дії на неї етоксиду літію в метанолі відбувається самоконденсація реагенту Віттига, що веде до [8]- та [12]-ануленів з помірними виходами (схема 39).

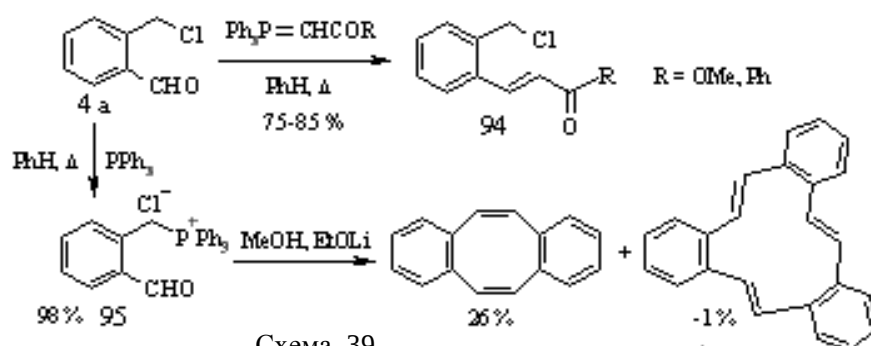


Схема 39.

Бензилхлорид 4a при 160°C вступає в реакцію Арбузова з триетилфосфітом, даючи з виходом 81 % диетил(2-формілбензил)фосфонат 96, запатентований в якості засобу для боротьби з вірусними захворюваннями [71]:

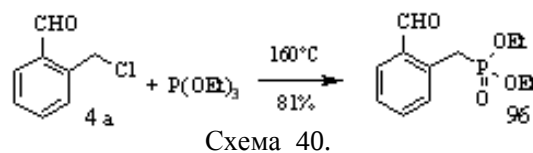
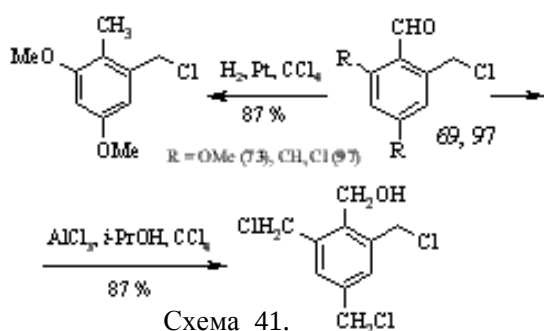


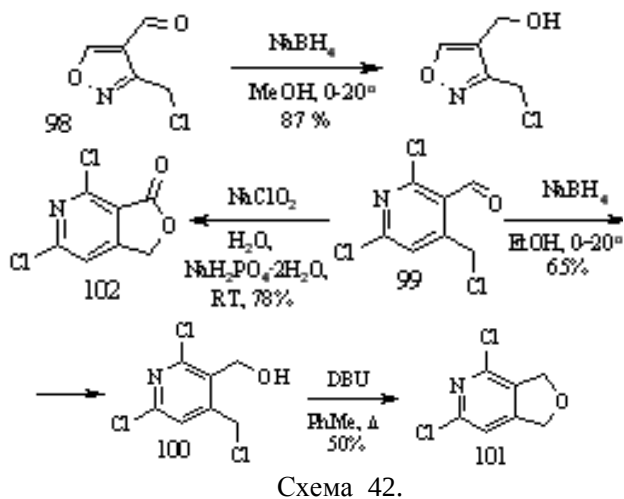
Схема 40.

Реакції з *H*-нуклеофілами. Серед реакцій 2-галогенметилбензальдегідів з відновлюючими реагентами в літературі знайдено варіант реакції Меєрвейна–Пондорфа–Верлея відновлення альдегідної групи в 2,4,6-трис(хлорометил)бензальдегіді 97 до спиртової [72] (схема 41).



Каталітичне гідрювання сполуки 69 над Pt дозволяє провести відновлення альдегідної групи до метильної з високим виходом продукту реакції [73].

Для деяких *орто*-(галогенометил)карбальдегідів гетероциклічного ряду, зокрема для 3-(хлорометил)ізоксазол-4-карбальдегіду 98 [74] та 4-(хлорометил)-нікотинового альдегіду 99 [75], відомі приклади відновлення карбонільної групи до спиртової, під дією NaBH_4 у спиртах за кімнатної температури:



У випадку нікотинового альдегіду реакція супроводжується частковою (16%) внутрішньомолекулярною циклізацією карбінолу 100 в 1,3-дигідрофура[3,4-с]піридин 101. Більш ефективно це перетворення протікає при нагріванні у присутності DBU. Циклізація з утворенням похідної фура[3,4-с]піридин-3(1*H*)-ону 102 відбувається також при окисненні альдегіду 99 хлоритом натрію у водному середовищі [76].

ВИСНОВОК. *Орто*-(галогенометил)бензальдегіди та 1,2-дизаміщені (галогенометил)альдегіди гетероароматичного ряду — клас органіч-

них сполук, яким притаманний значний синтетичний потенціал. Їх висока реакційна здатність є виявом сумісних ефектів галогенометильної та карбонільної груп, поєднаних спряженням в одну систему. Такі поліфункціональні сполуки здатні реагувати в залежності від природи субстрату і по кожній функції окремо, і за участю обох, як синтетичні еквіваленти 1,4-діелектрофільних синтонів, що обумовлює перспективність їх використання в тонкому органічному синтезі і в синтезі біологічно активних гетероциклічних систем зокрема.

РЕАКЦИИ γ-ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ АЛЬДЕГИДОВ (ГЕТЕРО)АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА С НУКЛЕОФИЛАМИ

Л.М.Потиха*, В.А.Ковтуненко

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, ул. Владимирская, 64, Киев, 01601, Украина

* e-mail: potikha_l@mail.ru

Впервые систематизированы литературные данные по использованию производных γ-галогензамещённых альдегидов ароматического ряда — *орто*-(галогенометил)бензальдегидов и 1,2-дизамещённых (галогенометил)альдегидов гетероароматического ряда, в реакциях с нуклеофильными реагентами, и применение их для построения гетероциклов. Проанализированы закономерности протекания реакций с нуклеофилами и направления дальнейших карбо- и гетероциклизаций на их основе. Рассмотрение свойств альдегидов структурировано по типу нуклеофильного реагента, который используется на начальном этапе превращения.

К л ю ч е в ы е с л о в а: γ-галогено-α,β-ненасыщенные альдегиды, 2-(галогенометил)бензальдегид, нуклеофильное замещение, гетероциклизация, циклизация.

REACTIONS OF γ-HALOSUBSTITUTED (HETERO)AROMATIC ALDEHYDES WITH NUCLEOPHILES

L.M.Potikha*, V.O.Kovtunencko

Taras Shevchenko Kyiv National University, 64 Volodymyrs'ka Str., Kyiv, 01601, Ukraine

* e-mail: potikha_l@mail.ru

Literature data are reviewed for the first time on the use of γ-halosubstituted (hetero)aromatic aldehydes in reactions with nucleophilic reagents, and ap-

plication for constructing heterocycles. The regularities of reactions with nucleophiles and directions carbonate and further heterocyclizations on them were analyzed. Consideration properties aldehydes structured by type of nucleophilic reagent used in the initial phase of transformation.

Key words: γ -halogen- α,β -unsaturated aldehydes, 2-(halogenmethyl)benzaldehyde, nucleophilic substitution, heterocyclization, cyclization.

ЛІТЕРАТУРА

1. Artemov V.A., Ivanov V.L., Litvinov V.P. Derivatives of 4-Halocrotonic Acids, Convenient Reactants in the Synthesis of Heterocycles (Review) // Chem. Heterocycl. Compd. -2000. -**36**, № 4. -P. 367–398.
2. Пат. CN 101684088 KHP, A61K31/40,31/4709, A61P3/10, C07D207/09,401/12. Preparation of cyanomethylpyrrolidine derivatives as antidiabetics / Zhao G., Li Y., Xu W. et al. -Опубл. 31.03.2010.
3. Пат. JP 2006335737 Японія, C07D209/44, 307/88, 333/72. Process for the preparation of benzof[5]-5-membered heterocyclic compounds from halo-methylbenzene derivatives / Ito K., Onokawa Y. -Опубл. 14.12.2006.
4. Пат. JP 2015214508 Японія, A01G1/00, 7/06, C07D487/18, 498/18. Resistance inducer and compound / Umemura K., Yamamoto K., Minowa N. et al. -Опубл. 03.12.2015.
5. Voitenko Z.V., Sypchenko V.V., Levkov I.V. et al. 2-Substituted-isoindoles: a novel synthetic route and a study of the Diels-Alder and Michael reactions // J. Chem. Res. -2011. -№ 10. -P. 615–618.
6. Deblander J., Van Aeken S., Jacobs J. et al. A New Synthesis of Benzo[f]isoindole-4,9-diones by Radical Alkylation and Bromomethylation of 1,4-Naphthoquinones // Eur. J. Org. Chem. -2009. -№ 28. -P. 4882–4892.
7. Sagar K.S., Chang C.-C., Wang W.-K. et al. Preparation and anti-HIV activities of retrojusticidin B analogs and azalignans // Bioorg. Med. Chem. -2004. -**12**, № 15. -P. 4045–4054.
8. Albert J., Granell J., Sales J. Chemo- and regioselective halogenation of a cyclopalladated imine // Polyhedron. -1989. -**8**, № 22. -P. 2725–2726.
9. Aljaar N., Conrad J., Beifuss U. Synthesis of 2-Aryl-1,2-dihydrophthalazines via Reaction of 2-(Bromomethyl)benzaldehydes with Arylhydrazines // J. Org. Chem. -2013. -**78**, № 3. -P. 1045–1053.
10. Пат. WO 2007091176 BOIB, A61K31/435, 31/506, A61P11/06, C07D401/12, 403/12, C07F7/18. Pyridinone pyrazole urea and pyrimidinone pyrazole urea derivatives as p38 kinase inhibitors and their preparation and use in the treatment of asthma / Devadas B., Hartmann S.J., Heier, R.F. et al. -Опубл. 16.08.2007.
11. Kessar S.V., Mankotia A.K.S., Agnihotri K.R. Intramolecular photoreactions of 2-formylbenzamides and 2-formylbenzylamines // J. Chem. Soc., Chem. Commun. -1993. -№ 7. -P. 598–599.
12. Пат. WO 2015/137750 BOIB, A61K31/496, A61P29/00, C07D241/12. Novel compounds as histone deacetylase 6 inhibitors and pharmaceutical compositions comprising the same / Song H., Lee C., Kwak D. et al. -Опубл. 17.09.2015.
13. Vicente-Garcia E., Ramon R., Lavilla R. New Heterocyclic Inputs for the Povarov Multicomponent Reaction // Synthesis. -2011. -№ 14. -P. 2237–2246.
14. Sole D., Mariani F. Synthesis of Dibenzo[b,e]azepin-11-ones by Intramolecular Palladium-Catalyzed Acylation of Aryliodides with Aldehydes // J. Org. Chem. -2013. -**78**, № 16. -P. 8136–8142.
15. Kise N., Isemoto Sh., Sakurai T. Electroreductive Intramolecular Coupling of Phthalimides with Aromatic Aldehydes: Application to the Synthesis of Lennoxamine // Ibid. -2011. -**76**, № 23. -P. 9856–9860.
16. Grygorenko O.O., Kopylova N.A., Mikhailiuk P.K. et al. An approach to 2-cyanopyrrolidines bearing a chiral auxiliary // Tetrahedron: Asymmetry. -2007. -**18**, № 2. -P. 290–297.
17. Enders D., Hahn R., Atodiresei Iu. Asymmetric Synthesis of Functionalized Tetrahydronaphthalenes via an Organocatalytic Nitroalkane Michael/Henry Domino Reaction // Adv. Synth. and Catalysis -2013. -**355**, № 6. -P. 1126–1136.
18. Пат. WO 2016/22742 BOIB, A61K31/357. Antidiabetic bicyclic compounds / Chen H., Colletti S.L., Demong D. et al. -Опубл. 11.02.2016.
19. Пат. UA 105415 Україна, C07D217/22,217/26. Похідні 4-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну та спосіб їх отримання / Потіха Л.М., Сипченко В.В., Ковтуненко В.О. -Опубл. 12.05.2014.
20. Sole D., Mariani F. Synthesis of Dibenzo[b,e]azepin-11-ones by Intramolecular Palladium-Catalyzed Acylation of Aryliodides with Aldehydes // J. Org. Chem. -2013. -**78**, № 16. -P. 8136–8142.
21. Потіха Л.М., Сипченко В.В., Ковтуненко В.А. Новые соли акридины на основе [2-(бромометил)фенил]карбонильных соединений // Химия гетероцикл. соединений. -2013. -№ 2. -С. 294–301.
22. Пат. UA 105416 Україна, C07D221/08. Похідні 1-гідроксипіrido[1,2-b]ізохіноліну та спосіб їх отримання / Потіха Л.М., Сипченко В.В., Ковтуненко В.О. -Опубл. 12.05.2014.
23. Сипченко В.В. Взаємодія похідних 1-[2-(бромометил)феніл]метанону з амінами: автореф. дис. ... канд. хім. наук. -Київ, 2012.
24. Journet M., Cai D., Hughes D.L. et al. Synthesis of a Substance P Antagonist: An Efficient Synthesis of 5-Substituted-4-N,N-dimethylamino-1,2,3-tri-

- azoles // Org. Process Res. Dev. -2005. -9, № 4. -P. 490–498.
25. Jeevanandam A., Srinivasan P.C. Synthesis and cycloaddition of 2,4-dihydropyrrolo[3,4-*b*]indoles // J. Chem. Soc., Pt. 1. -1995. -№ 20. -P. 2663–2666.
26. Пат. WO 2013087578 BOIB, A61K31/53, A61P 35/00, C07D487/04. Disubstituted benzothienylpyrrolotriazines and their use as FGFR kinase inhibitors / Brohm D., Heroult M., Collin M.-P. et al. -Опубл. 20.06.2013.
27. Пат. WO 2016/161960 BOIB, A61K31/437, A61P-37/02, C07D471/04. Novel 5 or 8-substituted imidazo[1,5-*a*]pyridines as indoleamine and/or tryptophane 2,3-dioxygenases / Wang H., Zhang G., Guo Y. et al. -Опубл. 13.10.2016.
28. Ono N., Kaziro H., Maruyama K. Preparation of Stable 5,15-Dihydroporphyrin // Bull. Chem. Soc. Japan -1991. -64, № 11. -P. 3471–3472.
29. Mandoli A., Pini D., Orlandi S. et al. A first example of macromolecular Ti(IV) Lewis acid in the catalytic enantioselective Mukaiyama reaction // Tetrahedron: Asymmetry. -1998. -9, № 9. -P. 1479–1482.
30. Du P., Jaouen M., Bocheux A. et al. Surface-Confined Self-Assembled Janus Tectons: A Versatile Platform towards the Noncovalent Functionalization of Graphene // Angew. Chem. Int. Ed. -2014. -53, № 38. -P. 10060–10066.
31. Пат. WO 2006128142 BOIB, A61K31/404, A61P11/00,19/00,25/00. Inhibitors of cytosolic phospholipase A2 / Mckew J.C., Lee K.L., Chen L. et al. -Опубл. 30.11.2006.
32. Schwan A.L., Verdu M.J., Singh S.P. et al. Diastereoselective alkylations of a protected cysteinesulfonate // J. Org. Chem. -2009. -74, № 17. -P. 6851–6854.
33. Пат. US 2015/152131 CIII, C07C251/38, 309/73, 69/78, C07H1/00, 19/0,7/04. Synthetic intermediate of 1-(2-deoxy-2-fluoro-4-thio-β-*D*-arabinofuranosyl)cytosine, synthetic intermediate of thionucleoside, and method for producing the same / Nakamura K., Shimamura S., Imoto J. et al. -Опубл. 04.06.2015.
34. Attardo G., Wang W., Kraus J.-L. et al. Efficient synthesis of 5,8-disubstituted-1,4-dihydrobenzoxathiin-3-oxides and their isomeric structures, 4,7-disubstituted-1,3-dihydrobenzo[*b*] thiophene-2,2-dioxides // Tetrahedron Lett. -1994. -35, № 27. -P. 4743–4746.
35. Shafiee A., Behnam E. Selenium heterocycles XXVI. Synthesis of theino[3,4-*b*]benzofuran and selenolo[3,4-*b*]benzofuran. Two novel heterocycles // J. Heterocycl. Chem. -1978. -15, № 4. -P. 589–590.
36. Prewysz-Kwinto A. Synthesis of 2,3-Diformyl-7-methylbenzofuran and its Derivates // J. Prakt. Chem. -1983. -325, № 3. -P. 501–504.
37. Превіш-Квінто А. Синтез і превращення 2-карб-этоксн-3-бромметнл-7-хлорбензофурана // Хнмн азолес // Org. Process Res. Dev. -2005. -9, № 4. -P. 490–498.
38. Hayashi K., Tokura K., Okabe K. Syntheses of Fomecins A and B, Antibiotics produced by the Basidiomycete *Fomes juniperinus* // Chem. Pharm. Bull. -1980. -28, № 6. -P. 1971–1972.
39. Norcross B.E., Lansinger J.M., Martin R.L. Oxidation of 1,3-dihydrobenzo[*c*]selenaphene (2-selenaindan) to 2,2'-diformyldibenzylselenide // J. Org. Chem. -1977. -42, № 2. -P. 369–372.
40. Iqbal N., McEwen C.-A., Knaus E.E. Synthesis and calcium channel modulation effects of isopropyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-nitro-4-phenylpyridine-5-carboxylates possessing ortho-, meta-, and para-CH₂S(O)_{*n*}Me and -S(O)_{*n*}Me (*n* = 0–2) phenyl substituents // Drug Development Research -2000. -51, № 3. -P. 177–186.
41. Wei W.-G., Yao Z.-J. A practical procedure for multisubstituted *b*-naphthols and their derivatives // Tetrahedron -2003. -59, № 34. -P. 6621–6625.
42. Sreedharan D.T., Clive D.L.J. Asymmetric synthesis of carbocycles: use of intramolecular conjugate displacement // Org. Biomol. Chem. -2013. -11, № 19. -P. 3128–3144.
43. Parvatkar P., Kato N., Uesugi M. et al. Intracellular Generation of a Diterpene-Peptide Conjugate that Inhibits 14-3-3-Mediated Interactions // J. Amer. Chem. Soc. -2015. -137, № 50. -P. 15624–15627.
44. Пат. EP 2526945 CEC, A61K31/437,31/4709, A61P11/00,11/06,11/08,17/00,17/06. New CRTH2 Antagonists / Roberts R.S., Forns B.M.P., Eastwood P.R. et al. -Опубл. 28.11.2012.
45. Пат. WO 2006010459 BOIB, C07C217/48, 229/34, 69/734, 69/738, C07D313/12, Y02P20/55. Process for the preparation of 11-[(*Z*)-3-(dimethylamino)propylidene]-6,11-dihydro-dibenz[*b,e*]oxepin-2-yl]acetic acid / Bosch C.J., Bachs R.J., Gomez A.M. et al. -Опубл. 02.02.2006.
46. Bosch J., Bachs J., Gomez A.M., et al. Stereoselective Syntheses of the Antihistaminic Drug Olopatadine and Its *E*-Isomer // J. Org. Chem. -2012. -77, № 14. -P. 6340–6344.
47. Пат. WO 2015/116061 BOIB, A61K31/4439, A61P 7/02, C07D401/04,401/14. 1:1 Adducts of sickle hemoglobin / Metcalf B.W. -Опубл. 08.06.2015.
48. Nicolaou K.C., Montagnon T., Vassilikogiannakis G. et al. The Total Synthesis of Coleophomones B, C, and D // J. Amer. Chem. Soc. -2005. -127, № 24. -P. 8872–8888.
49. Пат. EP 2725005 CEC, C07B61/00, C07C45/43, 45/64, 47/55,47/575. Method for producing 2-(aryloxymethyl)benzaldehyde compound / Kawamura M., Takimoto M., Yamaoka T. et al. -Опубл. 30.04.2014.
50. Пат. EP 2727901 CEC, C07C45/42, 45/43, 46/10, 47/55. Method for producing 2-Chloromethyl-

- benzaldehyde, 2-Chloromethylbenzaldehyde-containing composition, and method for storing same / Takimoto M., Yamaoka T., Onogawa Y. -Опубл. 07.05.2014.
51. Makara G.M., Klubek K., Anderson W.K. An improved synthesis of 5,7-dimethoxy-4-methylphthalide, a key intermediate in the synthesis of mycophenolic acid // *Synth. Commun.* -1996. -**26**, № 10. -P. 1935–1942.
 52. Garbaccio R.M., Stachel S.J., Baeschlin D.K. et al. Concise Asymmetric Syntheses of Radicicol and Monocillin I // *J. Amer. Chem. Soc.* -2001. -**123**, № 44. -P. 10903–10908.
 53. Garbaccio R.M., Danishefsky S.J. Efficient Asymmetric Synthesis of Radicicol Dimethyl Ether: A Novel Application of Ring-Forming Olefin Metathesis // *Org. Lett.* -2000. -**2**, № 20. -P. 3127–3129.
 54. Proisy N., Sharp S.Y., Boxall K. et al. Inhibition of Hsp90 with Synthetic Macrolactones: Synthesis and Structural and Biological Evaluation of Ring and Conformational Analogs of Radicicol // *Chemistry & Biology* -2006. -**13**, № 11. -P. 1203–1215.
 55. Couladouros E.A., Mihou A.P., Bouzas E.A. First Total Synthesis of trans- and cis-Resorcylic: Remarkable Hydrogen-Bond-Controlled, Stereospecific Ring-Closing Metathesis // *Org. Lett.* -2004. -**6**, № 6. -P. 977–980.
 56. Zuo L., Yao S.-Y., Duan W.-H. New Synthetic Methods of 5,7-Dimethoxy-4-methylphthalide and 5,7-Dihydroxy-4-methylphthalide // *Chinese J. Org. Chem.* -2008. -**28**, № 11. -P. 1982–1985.
 57. Пат. US 2013065925 C11A, A61K31/4025, 31/454, A61P1/00, 1/04, C07D401/12, 403/12. Pyrrolidin-3-ylacetic acid derivative / Yoshida I., Okabe T., Matsumoto Y. et al. -Опубл. 14.03.2013.
 58. Пат. EP 2757103 CEC, A61K31/454, A61P1/00, 1/04, 43/00, C07D207/16, 401/12. Pyrrolidin-3-ylacetic acid derivative / Yoshida I., Okabe T., Matsumoto Y. et al. -Опубл. 23.07.2014.
 59. Banert K., Hagedorn M., Wutke J. et al. Elusive ethynyl azides: trapping by 1,3-dipolar cycloaddition and decomposition to cyanocarbenes // *Chem. Commun.* -2010. -**46**, № 23. -P. 4058–4060.
 60. John J., Thomas J., Parekh N. et al. Tandem Organocatalyzed Knoevenagel Condensation/1,3-Dipolar Cycloaddition towards Highly Functionalized Fused 1,2,3-Triazoles // *Eur. J. Org. Chem.* -2015. -**2015**, № 22. -P. 4922–4930.
 61. Janssen-Muller D., Singha S., Olyschlager T. et al. Annulation of o-Quinodimethanes through N-Heterocyclic Carbene Catalysis for the Synthesis of 1-Isochromanones // *Org. Lett.* -2016. -**18**, № 17. -P. 4444–4447.
 62. Nagaki A., Tsuchihashi Y., Haraki S. et al. Benzylolithiums bearing aldehyde carbonyl groups. A flash chemistry approach // *Org. Biomol. Chem.* -2015. -**13**, № 26. -P. 7140–7145.
 63. Janssen-Muller D., Schedler M., Fleige M. et al. Enantioselective Intramolecular Hydroacylation of Unactivated Alkenes: An NHC-Catalyzed Robust and Versatile Formation of Cyclic Chiral Ketones // *Angew. Chem. Int. Ed.* -2015. -**54**, № 42. -P. 12492–12496.
 64. Shah J.R., Mosier P.D., Peddi S. et al. 9-Aminomethyl-9,10-dihydroanthracene(AMDA) analogs as structural probes for steric tolerance in 5-HT_{2A} and H1 receptor binding sites // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2010. -**20**, № 3. -P. 935–938.
 65. Zhang X.X., Lippard S.J. Synthesis of PDK, a Novel Porphyrin-Linked Dicarboxylate Ligand // *J. Org. Chem.* -2000. -**65**, № 17. -P. 5298–5305.
 66. Amat M., Checa B., Llor N. et al. Enantioselective total synthesis of the indole alkaloid 16-episilicine // *Chem. Commun.* -2009. -№ 20. -P. 2935–2937.
 67. Amat M., Llor N., Checa B. et al. Synthetic Approach to Ervatamine-Silicine Alkaloids. Enantioselective Total Synthesis of (–)-16-Episilicine // *J. Org. Chem.* -2010. -**75**, № 1. -P. 178–189.
 68. Sha C.-K., Tsou C.-P. Synthesis and trapping of 4H- and 5H-thieno[3,4-c]pyrroles // *J. Chem. Soc., Pt. 1* -1994. -№ 21. -P. 3065–3070.
 69. Gharpure S.J., Reddy S., Raja B. et al. Stereoselective Synthesis of 1,2,2-Trisubstituted Indane Derivatives Using a Tandem SN₂-Michael Addition Sequence // *Synlett* -2007. -№ 12. -P. 1889–1892.
 70. Brown C., Sargent M.V. Wittig reaction of o-formylbenzyltriphenylphosphonium chloride // *J. Chem. Soc. (C)*. -1969. -№ 13. -P. 1818–1820.
 71. Пат. EP 433928 CEC, A61K31/66, 31/662, 31/675, 31685, A61P31/12, 31/18, C07F9/38, 9/40. Formylbenzylphosphonic acid derivatives, their preparation and their use for treatment of diseases caused by viruses / Peyman A., Uhlmann E., Winkler I. et al. -Опубл. 26.06.1991.
 72. Murugan E., Siva A. Effective Darzen's condensation of 4-nonanolide with 1,6-dibromohexan-2-one using new bead-shaped insoluble multi-site (six-site) phase transfer catalyst and low concentration of aqueous NaOH // *J. Mol. Catal. A: Chem.* -2007. -**277**, № 1–2. -P. 81–92.
 73. Makara G.M., Anderson W.K. An Efficient Synthesis of 5,7-Dimethoxy-4-methylphthalide, a Key Intermediate in the Synthesis of Mycophenolic Acid // *J. Org. Chem.* -1995. -**60**, № 17. -P. 5717–5718.
 74. Schultz A.G., Motyka L.A., Plummer M. An annulation approach to the synthesis of pseudoguaianolide sesquiterpene lactones. Total syntheses of dl-confertin and dl-aromatol // *J. Amer. Chem. Soc.* -1986. -**108**, № 5. -P. 1056–1064.
 75. Sarkar T.K., Basak S. Approach to Geminally Alkylated Azaphthalans via a Consecutive Double Desilylation-Alkylation Reaction: Application to a

Synthesis of Cerpegin // *Org. Lett.* -2004. -**6**, № 17. -P. 2925–2927.

76. Panda B., Basak S., Hazra A. *et al.* A domino Michael–Dieckmann–Peterson approach to the synthesis of substituted hydroxyquinolines and hydroxyisoquinolines // *J. Chem. Res.* -2010. -№ 2. -P. 109–113.

REFERENCES

- Artemov V.A., Ivanov V.L., Litvinov V.P. Derivatives of 4-Halocrotonic Acids, Convenient Reactants in the Synthesis of Heterocycles. (Review). *Chem. Heterocycl. Compd.* 2000. **36** (4): 367.
- Patent CN 101684088. Zhao G., Li Y., Xu W., Wang Y., Zou M., Tang L., Shi Y., Zhan F., Zhang S. Preparation of cyanomethylpyrrolidine derivatives as antidiabetics. 2010.
- Patent JP 2006335737. Ito K., Onokawa Y. Process for the preparation of benzo[c]-5-membered heterocyclic compounds from halomethylbenzene derivatives. 2006.
- Patent JP 2015214508. Umemura K., Yamamoto K., Minowa N., Mitomi M., Honda K. Resistance inducer and compound. 2015.
- Voitenko Z.V., Sypchenko V.V., Levkov I.V., Potikha L.M., Kovtunencko V.A., Shishkin O.V., Shishkina S.V. 2-Substituted-isoindoles: a novel synthetic route and a study of the Diels-Alder and Michael reactions. *J. Chem. Res.* 2011. (10): 615.
- Deblender J., Van Aeken S., Jacobs J., De Kimpe N., Tehrani K.A. A New Synthesis of Benzo[*f*]isoindole-4,9-diones by Radical Alkylation and Bromomethylation of 1,4-Naphthoquinones. *Eur. J. Org. Chem.* 2009. (28): 4882.
- Sagar K.S., Chang C.-C., Wang W.-K., Lin J.-Y., Lee Sh.-Sh. Preparation and anti-HIV activities of retrojusticidin B analogs and azalignans. *Bioorg. Med. Chem.* 2004. **12** (15): 4045.
- Albert J., Granell J., Sales J. Chemo- and regioselective halogenation of a cyclopalladated imine. *Polyhedron*. 1989. **8** (22): 2725.
- Aljaar N., Conrad J., Beifuss U. Synthesis of 2-Aryl-1,2-dihydrophthalazines via Reaction of 2-(Bromomethyl)benzaldehydes with Arylhydrazines. *J. Org. Chem.* 2013. **78** (3): 1045.
- Patent WO 2007091176. Devadas B., Hartmann S.J., Heier, R.F., Jerome K.D., Kolodziej S.A., Mathias, J.P., Norton M.B., Promo M.A., Rucker, P.V., Selness S.R. Pyridinone pyrazole urea and pyrimidinone pyrazole urea derivatives as p38 kinase inhibitors and their preparation and use in the treatment of asthma. 2007.
- Kessar S.V., Mankotia A.K.S., Agnihotri, K.R. Intramolecular photoreactions of 2-formylbenzamides and 2-formylbenzylamines. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1993. (7): 598.
- Patent WO 2015/137750. Song H., Lee C., Kwak D., Lee J., Bae S., Kim Y., Bae D., Ha N., Bae M., Kim J. Novel compounds as histone deacetylase 6 inhibitors and pharmaceutical compositions comprising the same. 2015.
- Vicente-Garcia E., Ramon R., Lavilla R. New Heterocyclic Inputs for the Povarov Multicomponent Reaction. *Synthesis*. 2011. (14): 2237.
- Sole D., Mariani F. Synthesis of Dibenzo[*b,e*]azepin-11-ones by Intramolecular Palladium-Catalyzed Acylation of Aryliodides with Aldehydes. *J. Org. Chem.* 2013. **78** (16): 8136.
- Kise N., Isemoto Sh., Sakurai T. Electroreductive Intramolecular Coupling of Phthalimides with Aromatic Aldehydes: Application to the Synthesis of Lennoxamine. *J. Org. Chem.* 2011. **76** (23): 9856.
- Grygorenko O.O., Kopylova, N.A., Mikhailiuk P.K., Meissner A., Komarov I.V. An approach to 2-cyanopyrrolidines bearing a chiral auxiliary. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2007. **18** (2): 290.
- Enders D., Hahn R., Atodiressei Iu. Asymmetric Synthesis of Functionalized Tetrahydronaphthalenes via an Organocatalytic Nitroalkane-Michael/Henry Domino Reaction. *Adv. Synth. and Catalysis*. 2013. **355** (6): 1126.
- Patent WO 2016/22742. Chen H., Colletti S. L., Demong D., Guo Y., Miller M., Nair A., Plummer C.W., Xiao D., Yang D.-Y. Antidiabetic bicyclic compounds. 2016.
- Patent UA 105415. Potikha L.M., Sypchenko V.V., Kovtunencko V.O. 4-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives and method of their preparation. 2014.
- Sole D., Mariani F. Synthesis of Dibenzo[*b,e*]azepin-11-ones by Intramolecular Palladium-Catalyzed Acylation of Aryliodides with Aldehydes. *J. Org. Chem.* 2013. **78** (16): 8136.
- Potikha L.M., Sypchenko V.V., Kovtunencko V.A. New Acridizinium Salts Derived from [2-(Bromomethyl)phenyl]carbonyl Compounds. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013. **49** (2): 294.
- Patent UA 105416. Potikha L.M., Sypchenko V.V., Kovtunencko V.A. 1-Hydroxypyrido[1,2-*b*]isoquinoline derivatives and method of their preparation. 2014.
- Sypchenko V.V. Ph.D (Chem.) Thesis. (Kyiv, 2012). [in Ukrainian].
- Journet M., Cai D., Hughes D.L., Kowal J.J., Larsen R.D., Reider P.J. Synthesis of a Substance P Antagonist: An Efficient Synthesis of 5-Substituted-4-*N,N*-dimethylamino-1,2,3-triazoles. *Org. Process Res. Dev.* 2005. **9** (4): 490.
- Jeevanandam A., Srinivasan P.C. Synthesis and cycloaddition of 2,4-dihydropyrrolo[3,4-*b*]indoles. *J. Chem. Soc., Pt. 1*. 1995. (20): 2663.
- Patent WO 2013087578. Brohm D., Heroult M.,

- Collin M.-P., Huebsch W., Lobell M., Lustig K., Gruenewald S., Boemer U., Voehringer V. Disubstituted benzothienyl-pyrrolotriazines and their use as FGFR kinase inhibitors. 2013.
27. Patent WO 2016/161960. Wang H., Zhang G., Guo Y., Ren B., Wang Z., Zhou C. Novel 5 or 8-substituted imidazo[1,5-*a*]pyridines as indoleamine and/or tryptophane 2,3-dioxygenases. 2016.
 28. Ono N., Kaziro H., Maruyama K. Preparation of Stable 5,15-Dihydroporphyrin. *Bull. Chem. Soc. Japan*. 1991. **64** (11): 3471.
 29. Mandoli A., Pini D., Orlandi S., Mazzini F., Salvadori P. A first example of macromolecular Ti(IV) Lewis acid in the catalytic enantioselective Mukaiyama reaction. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1998. **9** (9): 1479.
 30. Du P., Jaouen M., Bocheux A., Bourgogne C., Han Z., Bouchiat V., Kreher D., Mathevet F., Fiorini-Debuisschert C., Charra F., Attias A.-J. Surface-Confined Self-Assembled Janus Tectons: A Versatile Platform towards the Noncovalent Functionalization of Graphene. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014. **53** (38): 10060.
 31. Patent WO 2006128142. Mckew J.C., Lee K.L., Chen L., Vargas R., Clark J.D., Williams C., Clerin V., Marusic S., Pong K. Inhibitors of cytosolic phospholipase A2. 2006.
 32. Schwan A.L., Verdu M.J., Singh S.P., O'Donnell J.S., Ahmadi A.N. Diastereoselective alkylations of a protected cysteinesulfenate. *J. Org. Chem.* 2009. **74** (17): 6851.
 33. Patent US 2015/152131. Nakamura K., Shimamura S., Imoto J., Takahashi M., Watanabe K., Wada K., Fujino Y., Matsumoto T., Takahashi M., Okada H., Yamane T., Ito T. Synthetic intermediate of 1-(2-deoxy-2-fluoro-4-thio- β -D-arabinofuranosyl)cytosine, synthetic intermediate of thionucleoside, and method for producing the same. 2015.
 34. Attardo G., Wang W., Kraus J.-L., Belleau B. Efficient synthesis of 5,8-disubstituted-1,4-dihydrobenzoxathiin-3-oxides and their isomeric structures, 4,7-disubstituted-1,3-dihydrobenzo[*b*]thiophene-2,2-dioxides. *Tetrahedron Lett.* 1994. **35** (27): 4743.
 35. Shafiee A., Behnam E. Selenium heterocycles XXVI. Synthesis of theino[3,4-*b*]benzofuran and selenolo[3,4-*b*]benzofuran. Two novel heterocycles. *J. Heterocycl. Chem.* 1978. **15** (4): 589.
 36. Prewysz-Kwinto A. Synthesis of 2,3-Diformyl-7-methylbenzofuran and its Derivates. *J. Prakt. Chem.* 1983. **325** (3): 501.
 37. Prewysz-Kwinto A. Synthesis and conversions of 2-carbethoxy-3-bromomethyl-7-chlorobenzofuran. *Chem. Heterocycl. Compd.* 1994. **30** (6): 661.
 38. Hayashi K., Tokura K., Okabe K. Syntheses of Fomecins A and B, Antibiotics produced by the Basidiomycete *Fomes juniperinus*. *Chem. Pharm. Bull.* 1980. **28** (6): 1971.
 39. Norcross B.E., Lansinger J.M., Martin R.L. Oxidation of 1,3-dihydrobenzo[*c*]selenaphene (2-selenaindan) to 2,2'-diformyldibenzylselenide. *J. Org. Chem.* 1977. **42** (2): 369.
 40. Iqbal N., McEwen C.-A., Knaus E.E. Synthesis and calcium channel modulation effects of isopropyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-nitro-4-phenylpyridine-5-carboxylates possessing ortho-, meta-, and para-CH₂S(O)_{*n*}Me and -S(O)_{*n*}Me (*n* = 0–2) phenyl substituents. *Drug Development Research*. 2000. **51** (3): 177.
 41. Wei W.-G., Yao Z.-J. A practical procedure for multisubstituted *b*-naphthols and their derivatives. *Tetrahedron*. 2003. **59** (34): 6621.
 42. Sreedharan D.T., Clive D.L.J. Asymmetric synthesis of carbocycles: use of intramolecular conjugate displacement. *Org. Biomol. Chem.* 2013. **11** (19): 3128.
 43. Parvatkar P., Kato N., Uesugi M., Sato S.-I., Ohkanda J. Intracellular Generation of a Diterpene-Peptide Conjugate that Inhibits 14-3-3-Mediated Interactions. *J. Amer. Chem. Soc.* 2015. **137** (50): 15624.
 44. Patent EP 2526945. Roberts R.S., Forns B.M.P., Eastwood P.R., Sevilla G.S., Buil A.M.A., Moreno M.I.M., Matssa V.G., Casado V.O. New CRTH2 Antagonists. 2012.
 45. Patent WO 2006010459. Bosch C.J., Bachs R.J., Gomez A.M., Alonso M.Y., Bessa S.M. Process for the preparation of 11-[(*Z*)-3-(dimethylamino)propylidene]-6,11-dihydro-dibenz[*b,e*]oxepin-2-yl]-acetic acid. 2006.
 46. Bosch J., Bachs J., Gomez A.M., Griera R., Ecija M., Amat M. Stereoselective Syntheses of the Antihistaminic Drug Olopatadine and Its *E*-Isomer. *J. Org. Chem.* 2012. **77** (14): 6340.
 47. Patent WO 2015/116061. Metcalf B.W. 1:1 Adducts of sickle hemoglobin. 2015.
 48. Nicolaou K.C., Montagnon T., Vassilikogiannakis G., Mathison C.J.N. The Total Synthesis of Coleophomones B, C, and D. *J. Amer. Chem. Soc.* 2005. **127** (24): 8872.
 49. Patent EP 2725005. Kawamura M., Takimoto M., Yamaoka T., Onogawa Y. Method for producing 2-(aryloxymethyl)benzaldehyde compound. 2014.
 50. Patent EP 2727901. Takimoto M., Yamaoka T., Onogawa Y. Method for producing 2-Chloromethylbenzaldehyde, 2-Chloromethylbenzaldehyde-containing composition, and method for storing same. 2014.
 51. Makara G.M., Klubek K., Anderson W.K. An improved synthesis of 5,7-dimethoxy-4-methylphthalide, a key intermediate in the synthesis of mycophenolic acid. *Synth. Commun.* 1996. **26** (10): 1935.

52. Garbaccio R.M., Stachel S.J., Baeschlin D.K., Danishefsky S.J. Concise Asymmetric Syntheses of Radicol and Monocillin I. *J. Amer. Chem. Soc.* 2001. **123** (44): 10903.
53. Garbaccio R.M., Danishefsky S.J. Efficient Asymmetric Synthesis of Radicol Dimethyl Ether: A Novel Application of Ring-Forming Olefin Metathesis. *Org. Lett.* 2000. **2** (20): 3127.
54. Proisy N., Sharp S.Y., Boxall K., Connelly S., Roe S.M., Prodromou C., Slawin A.M.Z., Pearl L.H., Workman P., Moody C.J. Inhibition of Hsp90 with Synthetic Macrolactones: Synthesis and Structural and Biological Evaluation of Ring and Conformational Analogs of Radicol. *Chemistry & Biology*. 2006. **13** (11): 1203.
55. Couladouros E.A., Mihou A.P., Bouzas E.A. First Total Synthesis of *trans*- and *cis*-Resorcylic: Remarkable Hydrogen-Bond-Controlled, Stereospecific Ring-Closing Metathesis. *Org. Lett.* 2004. **6** (6): 977.
56. Zuo L., Yao S.-Y., Duan W.-H. New Synthetic Methods of 5,7-Dimethoxy-4-methylphthalide and 5,7-Dihydroxy-4-methylphthalide. *Chinese J. Org. Chem.* 2008. **28** (11): 1982.
57. Patent US 2013065925. Yoshida I., Okabe T., Matsumoto Y., Watanabe N., Onizawa Y., Ohashi Y., Harada H. Pyrrolidin-3-ylacetic acid derivative. 2013.
58. Patent EP 2757103. Yoshida I., Okabe T., Matsumoto Y., Watanabe N., Ohashi Y., Onizawa Y., Harada H. Pyrrolidin-3-ylacetic acid derivative. 2014.
59. Banert K., Hagedorn M., Wutke J., Ecorchard P., Schaarschmidt D., Lang H. Elusive ethynyl azides: trapping by 1,3-dipolar cycloaddition and decomposition to cyanocarbenes. *Chem. Commun.* 2010. **46** (23): 4058.
60. John J., Thomas J., Parekh N., Dehaen W. Tandem Organocatalyzed Knoevenagel Condensation/1,3-Dipolar Cycloaddition towards Highly Functionalized Fused 1,2,3-Triazoles. *Eur. J. Org. Chem.* 2015. **2015** (22): 4922.
61. Janssen-Müller D., Singha S., Olschläger T., Daniilic C.G., Glorius F. Annulation of o-Quinodimethanes through N-Heterocyclic Carbene Catalysis for the Synthesis of 1-Isochromanones. *Org. Lett.* 2016. **18** (17): 4444.
62. Nagaki A., Tsuchihashi Y., Haraki S., Yoshida Jun-ichi. Benzylolithiums bearing aldehyde carbonyl groups. A flash chemistry approach. *Org. Biomol. Chem.* 2015. **13** (26): 7140.
63. Janssen-Muller D., Schedler M., Fleige M., Daniilic C.G., Glorius F. Enantioselective Intramolecular Hydroacylation of Unactivated Alkenes: An NHC-Catalyzed Robust and Versatile Formation of Cyclic Chiral Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015. **54** (42): 12492.
64. Shah J.R., Mosier P.D., Peddi S., Westkaemper R.B., Roth B.L. 9-Aminomethyl-9,10-dihydroanthracene(AMDA) analogs as structural probes for steric tolerance in 5-HT_{2A} and H1 receptor binding sites. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. **20** (3): 935.
65. Zhang X.X., Lippard S.J. Synthesis of PDK, a Novel Porphyrin-Linked Dicarboxylate Ligand. *J. Org. Chem.* 2000. **65** (17): 5298.
66. Amat M., Checa B., Llor N., Molins E., Bosch J. Enantioselective total synthesis of the indole alkaloid 16-episilicine. *Chem. Commun.* 2009. (20): 2935.
67. Amat M., Llor N., Checa B., Molins E., Bosch J. Synthetic Approach to Ervatamine-Silicine Alkaloids. Enantioselective Total Synthesis of (–)-16-Episilicine. *J. Org. Chem.* 2010. **75** (1): 178.
68. Sha C.-K., Tsou C.-P. Synthesis and trapping of 4H- and 5H-thieno[3,4-c]pyrroles. *J. Chem. Soc., Pt. 1*. 1994. (21): 3065.
69. Gharpure S.J., Reddy S., Raja B., Sanyal U. Stereoselective Synthesis of 1,2,2-Trisubstituted Indane Derivatives Using a Tandem SN₂-Michael Addition Sequence. *Synlett.* 2007. (12): 1889.
70. Brown C., Sargent M.V. Wittig reaction of o-formylbenzyltriphenylphosphonium chloride. *J. Chem. Soc. (C)*. 1969. (13): 1818.
71. Patent EP 433928. Peyman A., Uhlmann E., Winkler I., Helsberg M., Meichsner C. 2-Formylbenzylphosphonic acid derivatives, their preparation and their use for treatment of diseases caused by viruses. 1991.
72. Murugan E., Siva A. Effective Darzen's condensation of 4-nonanolide with 1,6-dibromohexan-2-one using new bead-shaped insoluble multi-site (six-site) phase transfer catalyst and low concentration of aqueous NaOH. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2007. **277** (1–2): 81.
73. Makara G.M., Anderson W.K. An Efficient Synthesis of 5,7-Dimethoxy-4-methylphthalide, a Key Intermediate in the Synthesis of Mycophenolic Acid. *J. Org. Chem.* 1995. **60** (17): 5717.
74. Schultz A.G., Motyka L.A., Plummer M. An annulation approach to the synthesis of pseudoguaianolide sesquiterpene lactones. Total syntheses of dl-conferin and dl-aromatol. *J. Amer. Chem. Soc.* 1986. **108** (5): 1056.
75. Sarkar T.K., Basak S. Approach to Geminally Alkylated Azaphthalans via a Consecutive Double Desilylation-Alkylation Reaction: Application to a Synthesis of Cerpegin. *Org. Lett.* 2004. **6** (17): 2925.
76. Panda B., Basak S., Hazra A., Sarkar T.K. A domino Michael–Dieckmann–Peterson approach to the synthesis of substituted hydroxyquinolines and hydroxyisoquinolines. *J. Chem. Res.* 2010. (2): 109.

Надійшла 30.12.2016

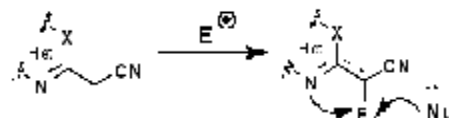
УДК 547.722 + 547.733 + 547.74 + 547.824 + 547.856

Р.В.Шемеген, О.О.Кулешова, Д.С.Мілохов, О.В.Добриденів, О.В.Хиля*, Ю.М.Воловенко
ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ НА ОСНОВІ
 α -АЗАГЕТАРИЛАЦЕТОНИТРИЛІВ

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
 вул. Владимирская, 64, Київ, 01601, Україна

* e-mail: olga.v.khilya@gmail.com

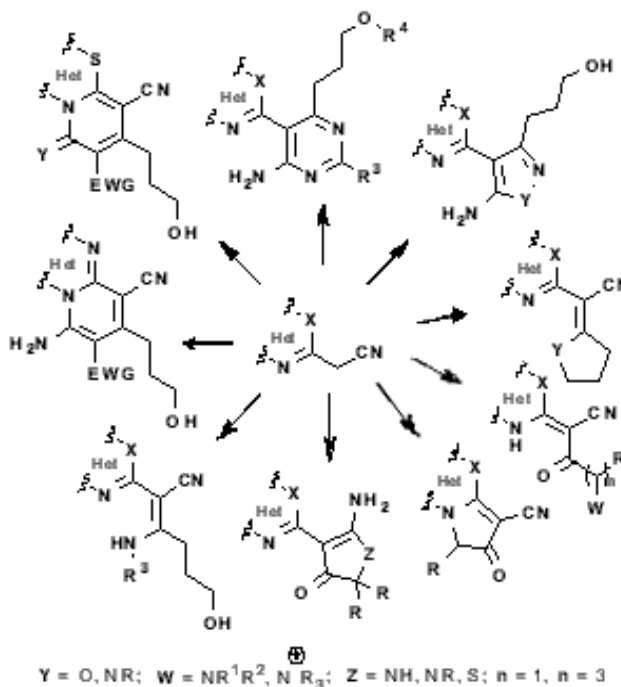
Полифункціональний характер α -азагетарилацетонітрилів дозволяє шляхом послідовних перетворень під дією електрофілів (похідних (аміно)кислот, 2-алкоксипіролідинів) та наступною модифікацією N-, C-, S-нуклеофілами синтезувати похідні функціоналізованих O-, S-, N-гетероциклічних систем.



Ключові слова: α -азагетарилацетонітрили, ацилювання, нуклеофіли, кетопіроли, 2-аміно-4(5H)-кетотіофени, 2-гетарил-2-(тетрагідрофуран-2-іліден)ацетонітрили, амінопіримідини, конденсовані ціанопіримідини.

ВСТУП. Традиційно наукові дослідження на кафедрі органічної хімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка проводяться в галузі синтезу та вивчення фізико-хімічних властивостей O-, S-, N-вмісних гетероциклічних систем та аналогів природних гетероциклів — флавонів, ізофлавонів, хромонів, що знаходять практичне застосування в медичній практиці. Київська школа органічної хімії, яку очолював академік Ф.С.Бабичев, була єдиною на теренах СРСР та другою у світі після німецької, що досягла значних успіхів у дослідженні ізоіндолів. У 1980–90-х роках основною темою робіт Ф.С.Бабичева та його учнів була розробка принципово нових підходів до конструювання гетероциклічних систем з використанням нового для того часу синтонного підходу. Це один з успішних напрямків молекулярного дизайну, що розвивається на кафедрі під керівництвом учня Ф.С.Бабичева — професора Ю.М.Воловенка. Він пов'язаний з вивченням синтетичних можливостей α -азагетарилацетонітрилів. Інтерес до азагетероциклів обумовлений як розповсюдженням похідних цих систем серед природних об'є-

ктів, фармпрепаратів та засобів народного господарства, так і широким спектром синтетичного використання. α -Азагетарилацетонітрили є поліфункціональними сполуками, зокре-



© Р.В.Шемеген, О.О.Кулешова, Д.С.Мілохов, О.В.Добриденів, О.В.Хиля*, Ю.М.Воловенко, 2017

ма, можуть відігравати роль амбідентних нуклеофілів, що дає широкі можливості для їх селективної модифікації.

Ацилювання α -азагетарилацетонітрилів похідними 2-галогенкарбонових кислот

Висока реакційна здатність метиленової ланки, що обумовлена її розташуванням між акцепторною нітрильною групою та гетероциклом, дозволяє проводити її електрофільну модифікацію, зокрема, ацилювання функціоналізованими електрофілами.

Ацилювання хлорацетилхлоридом та його похідними. Дослідження реакційної здатності α -азагетарилацетонітрилів 1 розпочалось в 70-х роках минулого століття під керівництвом Ф.С.Бабичева з вивчення реакцій ацилювання сполук 1 ангідридами [1–3] та хлорангідридами галогенкарбонових кислот [4, 5]:

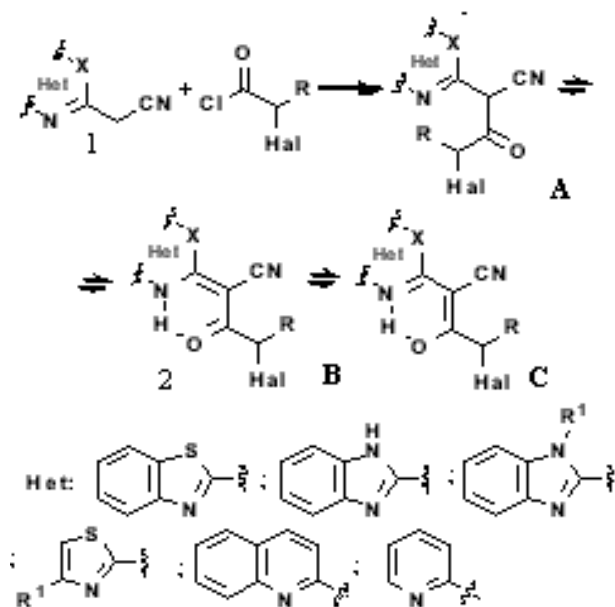


Схема 1.

Сполука 2 може існувати у трьох таутомерних формах А, В, С. Шляхом спектральних досліджень вдалось встановити, що молекула існує у формі В, в якій присутній внутрішньомолекулярний водневий зв'язок.

Висока рухливість атома галогену в α -положенні до карбонільної групи обумовила можливість проходження реакцій нуклеофільного заміщення. В першу чергу були дослід-

жені реакції внутрішньомолекулярного алкілювання по атому нітрогену гетероциклічного ядра, результатом яких стало утворення конденсованих піролів з вузловим атомом нітрогену [2, 3, 5] (схема 2). Спектральні дослідження показали, що сполука 3 існує в таутомерній формі А:

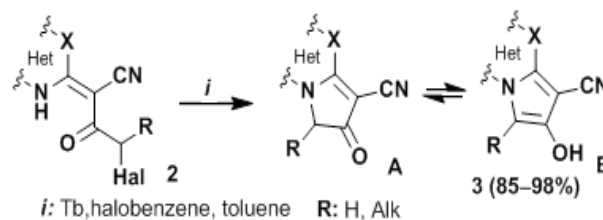
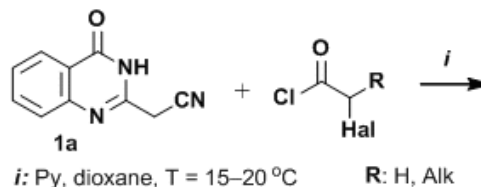


Схема 2.

Розвиток теми досліджень науковою групою Ф.С.Бабичева, а згодом Ю.М.Воловенка привів до вдосконалення умов синтезу ще одного виду гетероциклічних систем — 2-(4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-2-іл)ацетонітрилів [6]. Цікаво, що ці сполуки в м'яких умовах (15–20 °С) у діоксані в присутності еквімолярної кількості піридину) ацилюються хлорацетилхлоридом саме по метиленовій групі, хоча і мають чотири конкурентні нуклеофільні центри для атаки. Даний експериментальний факт можна пояснити, зважаючи на результати, отримані для структурно подібного 2-ціанометилбензімідазолу. При ацилюванні останнього спочатку утворюється 1-*N*-ацилпохідна, яка перегрупується в *C*-ацилпохідну при нагріванні [10]. Для 2-(4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-2-іл)ацетонітрилів було зроблено припущення про існування в реакційній суміші двох продуктів реакції: *C*-ацилпохідної та *N,C*-діацилпохідної, на стадії виділення яких відбувається *N*-деацилювання з утворенням термодинамічно стійких *C*-ацилпохідних 2а [7]. Останні легко вступають в реакцію внутрішньомолекулярного регіоселективного алкілювання по першому положенню хіназолонового ядра з утворенням сполук 3а [8]:



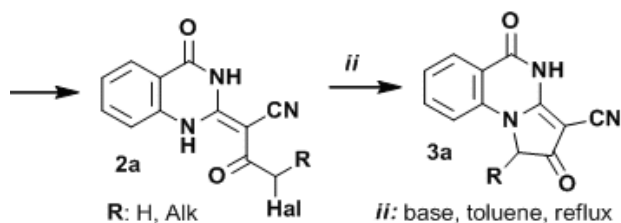


Схема 3.

Ацилювання хлорангідрідами 4-хлормасляної та 4-хлорвалеріанової кислот. Було з'ясовано, що, як і у випадку ацилювання хлорангідрідом хлороцтової кислоти, атака хлорангідриду ω -хлорокарбонової кислоти відбувається по метиленовій групі та завершується утворенням 3-оксо-2-(4-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-2-хіназолініліден)-6-хлорогексано(гептано)нітрилів 4a [9]:

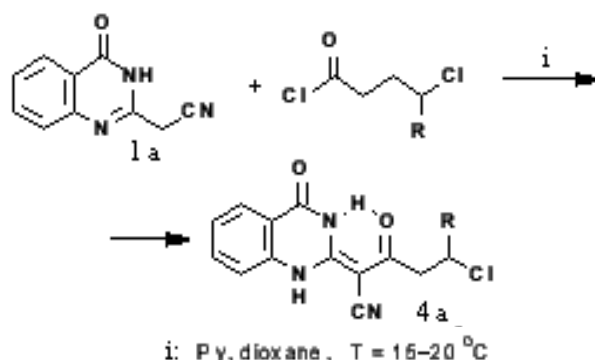


Схема 4.

Спектральні дослідження, зокрема, експерименти з ЯЕО дали змогу зробити висновки про будову молекули на користь структури 4a із внутрішньомолекулярним водневим зв'язком [16]. Інші азагетероцикли — бензоімідазоліл-

та бензотіазолілацетонітрили, що були вибрані модельними відносно хіназолону, в реакціях ацилювання поведуть себе подібним чином.

Нагрівання сполук 4a,b,c у присутності основи може привести до утворення чотирьох продуктів циклізації, але фактично, згідно з результатами аналізу ЯМР, утворюється один продукт, структуру якого не вдалось визначити, спираючись лише на спектр на ядрах ^1H . Однозначний висновок про будову одержаних сполук було зроблено внаслідок рентгеноструктурних досліджень (РСД). З'ясувалося, що циклізація відбувається за участю атома оксигену карбонільної групи ацильного фрагмента молекули з утворенням 2-гетарил-2-(тетрагідрофуран-2-іліден)ацетонітрилів 5 C (схема 5).

Реакції 2-гетарил-4-галогено-3-оксо-4-R-бутанонітрилів 2 з нуклеофільними агентами

Рухливість галогену в 2-гетарил-4-хлоро-3-оксо-4-R-бутанонітрилах 2 дозволила провести реакції міжмолекулярної конденсації з сульфідами, амінами, гідразинами та гідрازیдами карбонових кислот, що в залежності від типу субстрату та умов проведення реакції завершувалися утворенням конденсованих піролів типу 3 (схема 2) або продуктами циклізації в досі невідомі 2-аміно-4(5H)-кетотіофени 6 [11–13], 2-аміно-4(5H)-кетопіроли 7 [4, 5, 14–18], 1,2-діаміно-4(5H)-кетопіроли 8 та 1-ациламіно-2-аміно-4(5H)-кетопіроли 9 [19, 20]. Циклізація відбувається через стадію утворення інтермедиату 2a, який перетворюється у п'ятичленний цикл за рахунок внутрішньомолекулярної атаки нуклеофілу по нітрильній групі (схема 6).

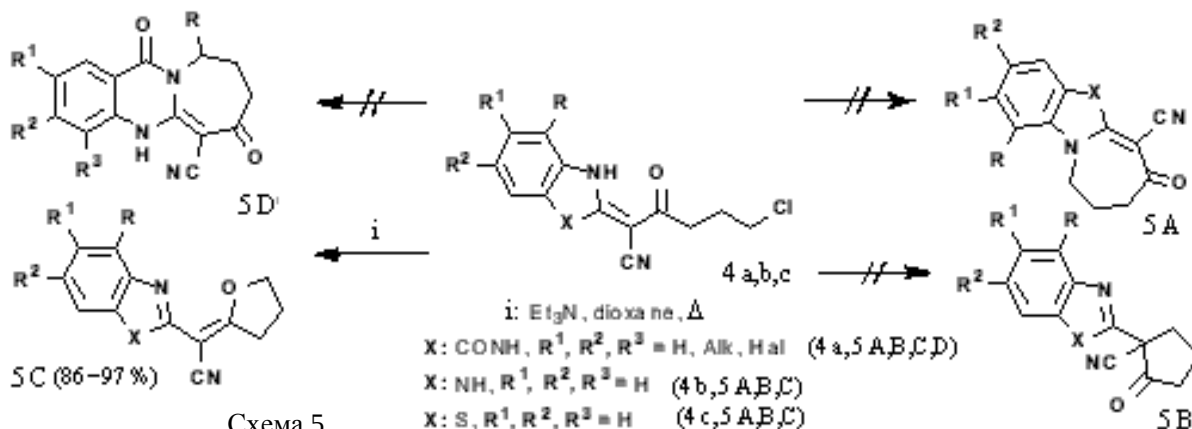


Схема 5.

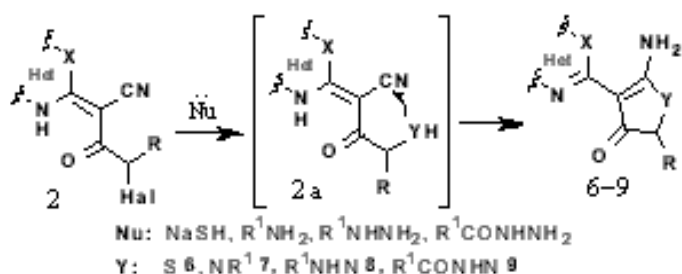


Схема 6.

Було помічено, що легкість перебігу внутрішньомолекулярного алкілювання корелює з основністю гетероциклічного замісника і легше за все відбувається у випадку найбільш основного бензімідазолу.

Первинні та ароматичні аміни в ролі нуклеофілів. У даному підрозділі варто відмітити неочікувані результати досліджень, отримані в результаті реакцій кватернізованих солей сполук типу 2 з амінами різної природи [21]. Так, при взаємодії 4-хлоро-2-(1,3-диметилбензо[*d*]імідазол-2(3*H*)-іліден)-3-оксобутанонітрилів 2b з анілінами та первинними аліфатичними амінами утворюються амінопіролідинони 7b, що при відновленні натрій борогідридом дають відповідні дигідропохідні 8b. Останні поведуть себе як відповідні альдегіди і при кислотному каталізі в реакції з фенілгідразом вступають з утворенням 5-аміно-1-*R*-4-((2-фенілгідразо)метил)піролідін-3-онів 13, а при

каталізі амоній хлоридом у реакціях з малондинітрилом утворюють піроло[2,3-*b*]-піридини 14. 4-Хлоро-2-(3-метилбензо[*d*]тіазол-2(3*H*)-іліден)-3-оксобутанонітрили 2a в реакціях з анілінами поведуть себе так само, як і їх 1,3-диметилбензімідазолні аналоги 2b, а з аліфатичними первинними амінами сполуки 2a,b реагують за двома альтернативними напрямками. В інтермедіаті 10 атака вторинної аміногрупи направлена на атом карбону бензотіазолу, що є електронозбідним. Реакція відбувається через інтермедіат 11, в якому тіазольний фрагмент є розкритим, і завершується стадією ацилювання останнього вихідним нітрилом 2a. Будову сполуки 12 встановлено методами ^1H , ^{13}C і 2D ЯМР (COSY, NOESY, HSQC, HMBC) (схема 7).

Вторинні аміни в ролі нуклеофілів. Вторинні аліфатичні аміни є ще більш сильними основами, ніж первинні, тому логічно було дослідити регіоселективність їх взаємодії із сполуками 2. Виявилось, що хлоронітрили, які заміщені сірковмісними гетероциклами 2, майже кількісно перетворюються на 4-діалкіламіно-3-оксо-2-[4-арил-2(3*H*)-тіазоліден]бутанонітрили 15 [22]. Натомість, бензімідазолілі похідні 2 під дією вторинних амінів перетворюється виключно на біциклічні сполуки 3.

Хлоропохідні інших гетероциклів реагують за обома напрямками і дають суміш про-

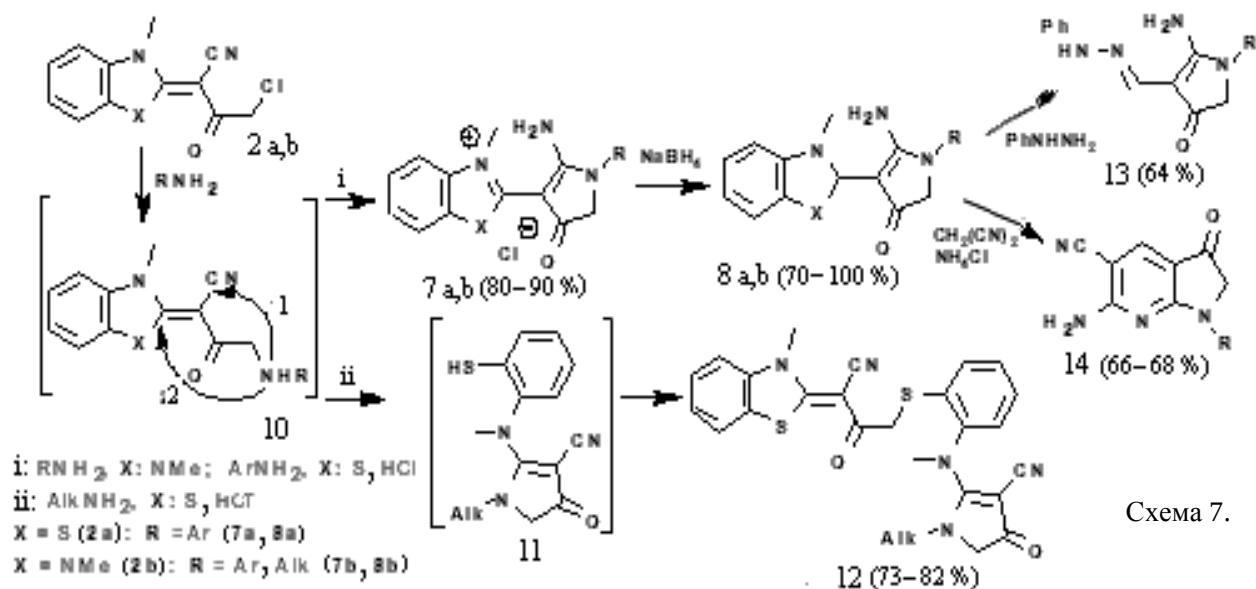


Схема 7.

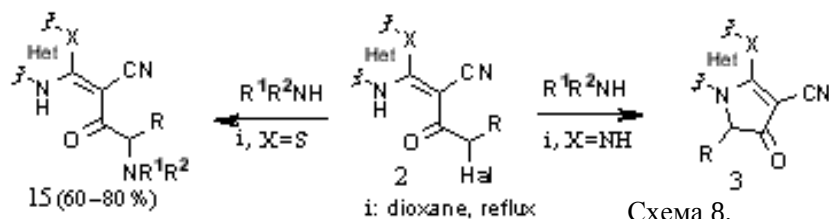


Схема 8.

дуктів 15 та 3 (схема 8). Таким чином, взаємодія хлоропохідних 2 з амінами контролюється як основністю, так і стеричними властивостями гетероциклічного ядра.

Якщо один із замісників у вторинному аміні бензил, то замість очікуваних структур типу 15 утворюються амінопіроли 7а [23]. На стадії інтермедіату 16 відбувається дебензилювання під дією хлороводню, який вивільнюється на першій стадії реакції. Останнім кроком є внутрішньомолекулярне приєднання аміногрупи до нітрильної (схема 9). Слід зазначити, що знайдене перетворення виявилось зручним препаративним методом одержання *N*-метилпіролонів 7, оскільки аминувати хлоронітрили 2 безпосередньо метиламіном досить складно з огляду на його леткість.

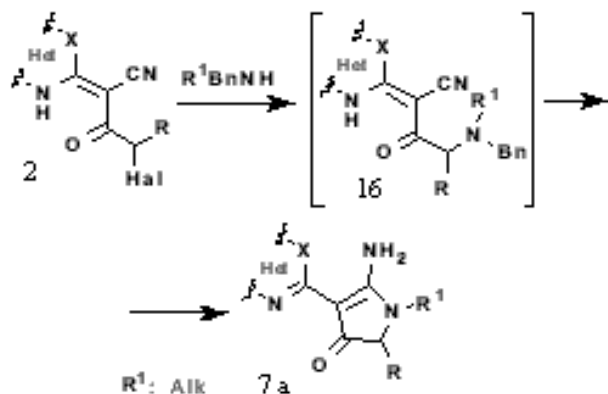


Схема 9.

Гідразиди карбонових кислот та гідрозини в ролі нуклеofilів. Синтетичні можливості запропонованого методу яскраво проілюстровані синтезом *N*-амінопіролів, одержати які іншими шляхами неможливо. Так, при дії гідразидів карбонових кислот на хлоронітрили 2 утворюються 1-ациламіно-2-аміно-3-гетарил-4(5*H*)-кетопіроли 9 [19] (схема 10).

Цікаво, що у випадку реакції з гід-

разонами ароматичних альдегідів у присутності диметиланіліну реакція завершується утворенням 4-ариліденаміно-2-(1-*R*-2-бензімідазоліл)-3-оксобутанонітрилів 18, що є продуктами алкілювання гідразонів

по імінному атому нітрогена [20]. Дією гідразин-гідрату на сполуки 18 отримують вторинні амінопіроли 7 (схема 10).

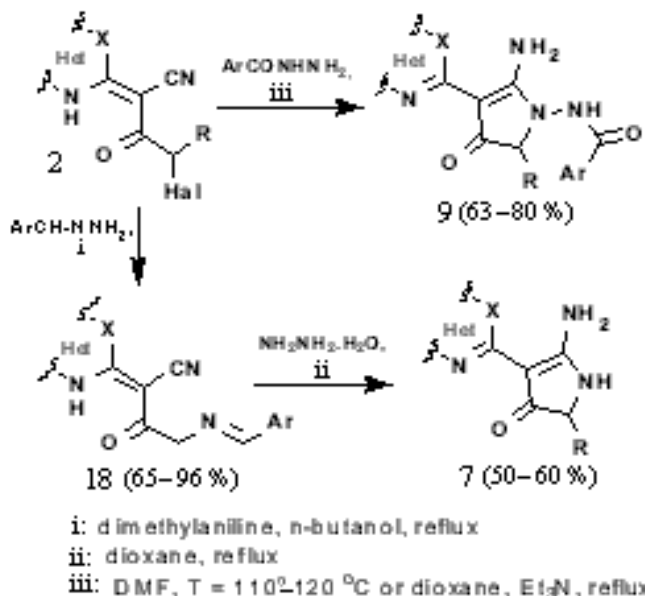


Схема 10.

Похідні антранілової кислоти в ролі нуклеofilів. У випадку взаємодії хлоронітрилів 2 з біфункціональними сполуками — похідними антранілової кислоти [3] реакція не зупиняється на стадії утворення амінопіролу 7, а проходить глибше і завершується внутрішньомолекулярним ацилюванням аміногрупи, що приводить до похідних піроло[1,2-*a*]-хіназолону 19 з високими виходами [24–27] (схема 11).

Сполуки 19 можна отримати альтерна-

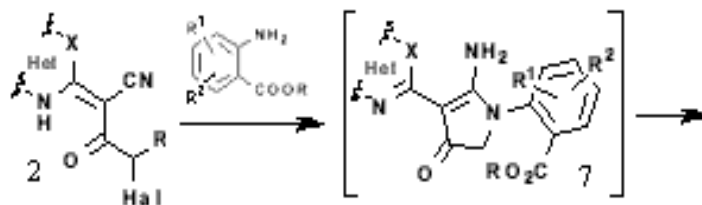
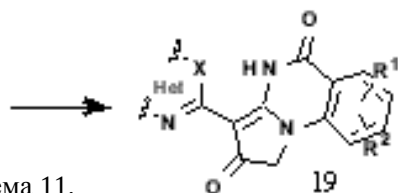


Схема 11.



тивним шляхом [28], виходячи з 2-((2-алкокси-2-оксоетил)аміно)бензойних кислот (схема 12), але останні є важкодоступними і дорогими речовинами, тому метод синтезу, зображений на схемі 11, є більш раціональним.

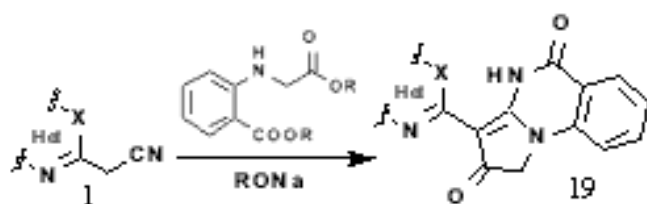


Схема 12.

Ацилювання α -азагетарилацетонітрилів хлорангідами та естерами амінокислот

Зважаючи на значний інтерес до похідних 2-аміно-4(5H)-кетопіролів [18], були розроблені альтернативні шляхи їх синтезу виходячи із α -гетарилацетонітрилів 1.

Ацилювання естерами амінокарбонових кислот. Перший метод ґрунтується на взаємодії сполук 1 з естерами в присутності трет-бутилату натрію [29–32]. За цих умов після стадії ацилювання метиленової групи відбувається приєднання ариламиногрупи до нітрильної з утворенням сполуки 7b:

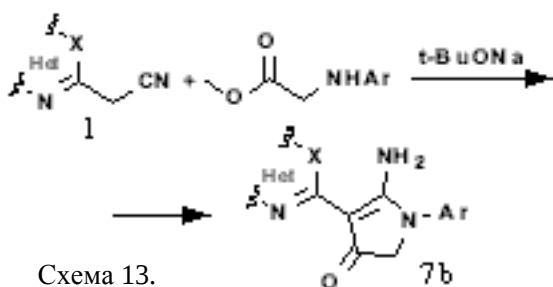


Схема 13.

За умов, коли аміногрупа є ендотрицичною, як, наприклад, в метиловому естері 1,2,3,4-тетрагідрокінальдинової кислоти, кінцевим продуктом є конденсована сполука 7c [33] (схема 14).

За іншим методом використовують захи-

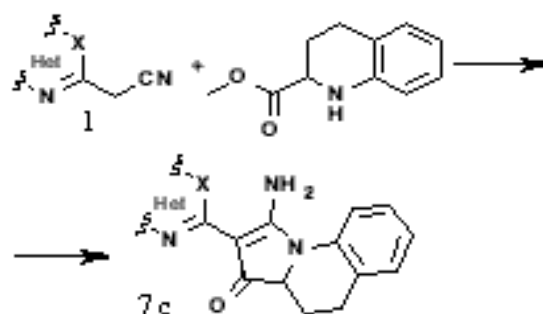
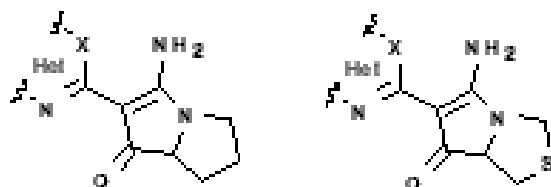


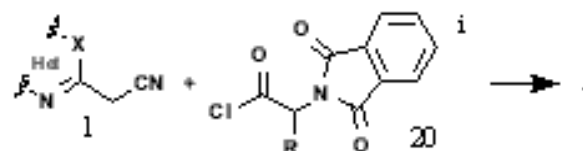
Схема 14.

щені по аміногрупі хлорангіди амінокислот. В якості захисної групи можуть виступати бензилоксикарбонільна [34] або трифторацетильна [35, 36]. Таким чином, були синтезовані сполуки, схожі за будовою з алкалоїдами природного походження:



Ацилювання хлорангідами захищених амінокарбонових кислот. На кафедрі органічної хімії Київського університету було розроблено оригінальний підхід до синтезу 5-аміно-4-гетарил-3(2H)-піролінонів 7, виходячи з хлорангідрідів 1-фталоїламінокислот 20 та гетарил-ацетонітрилів 1. Зняття фталоїльного захисту з 2-гетарил-3-оксо-4-фталоїлбутанонітрилів 21 приводить до утворення відповідних амінопохідних, а подальше внутрішньомолекулярне приєднання аміногрупи до нітрильної дозволяє одержати бажані 5-аміно-4-гетарил-3(2H)-піролінони типу 7 [37] (схема 15).

На жаль, даний метод виявився не універсальним і у випадку збільшення об'єму замісника R, а саме введення в реакцію циклічних амінокислот з метою одержання відповідних спіропохідних 5-аміно-4-гетарилпіролін-3-онів 7, реакція проходила лише у випадку



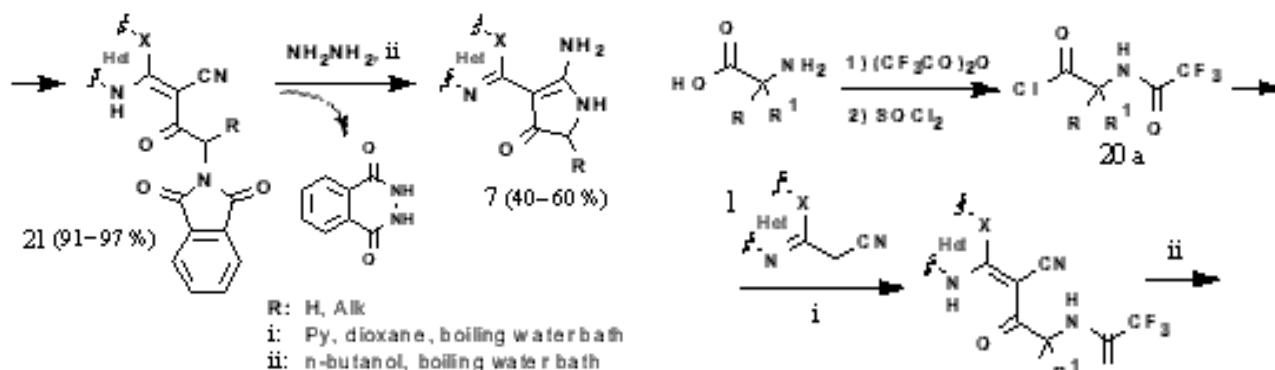


Схема 15.

2-(1*H*-бензо[*d*]імідазо-2-іл)ацетонітрилу 1b у розчині ДМФА, але замість очікуваних ацилпохідних були одержані фталоїламінокислоти 22 та (*E*)-2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-3-диметиламіно-2-пропенонітрил гідрохлорид 23, за механізмом реакції Вільсмайера [38]:

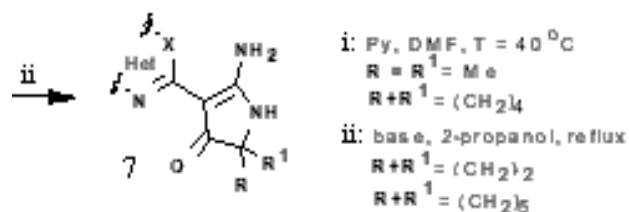


Схема 17.

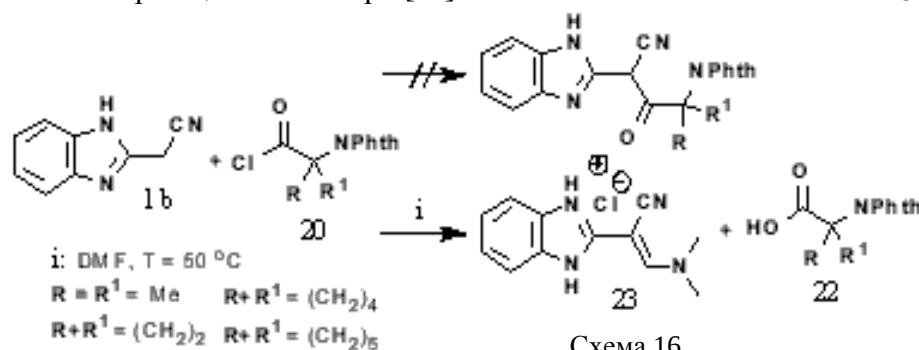


Схема 16.

Інші гетарилацетонітрили у взаємодію з хлорангідрідами 20 взагалі не вступали. Продуктів ацилювання також не було одержано при зміні умов та розчинника: в діоксані, ДМСО, піридині тощо — в усіх випадках були виділені лише вихідні речовини, включаючи і нітрил 1b.

Таким чином, було прийнято рішення змінити захисну групу на менш просторово утруднену, наприклад, на трифторацетильну. Введення трифторацетильної групи в амінокислоти було реалізовано згідно з класичним методом Вейганда за допомогою трифтороцтового ангідриду. Взаємодія гетарилацетонітрилів 1 з хлорангідрідами 20a приводила до продуктів *S*-ацилювання, які під час зняття захисної групи шляхом лужного гідролізу перетворювалися в 5-аміно-4-гетарил-1*H*-2,3-дигідро-3-піролінони 7 (схема 17).

Слід зазначити, що при знятті трифторацетильного захисту можливе протікання двох конкурентних реакцій: омилення нітрильної групи або омилення амідного фрагмента. Цікаво, що швидше проходить омилення останнього і майже миттєва циклізація в піролон 7.

Для підвищення водорозчинності отриманих спірогетариламінопіролінонів 7, з метою проведення подальших біологічних досліджень, в молекулі було створено кватернізований центр на атомі нітрогену в гетероциклічному заміснику. Модельною сполукою було обрано 2-(1-*R*-3-метил-1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-(3*H*-іліден)ацетонітрил 1с [39] (схема 18).

Цікаво, що ацилювання суміші конфігураційних ізомерів 1b перебігало стереоселективно і було одержано єдиний (із двох можливих) продукт ацилювання з одинарним набором сигналів у спектрах ЯМР ¹H, ¹⁹F та ¹³C. Встановлення конфігураційних індексів геометричних стереоізомерів було реалізовано методом ЯМР із використанням лантановидного зсуваючого реагента Eu(FOD)₃.

Продуктами омилення є відповідні три-

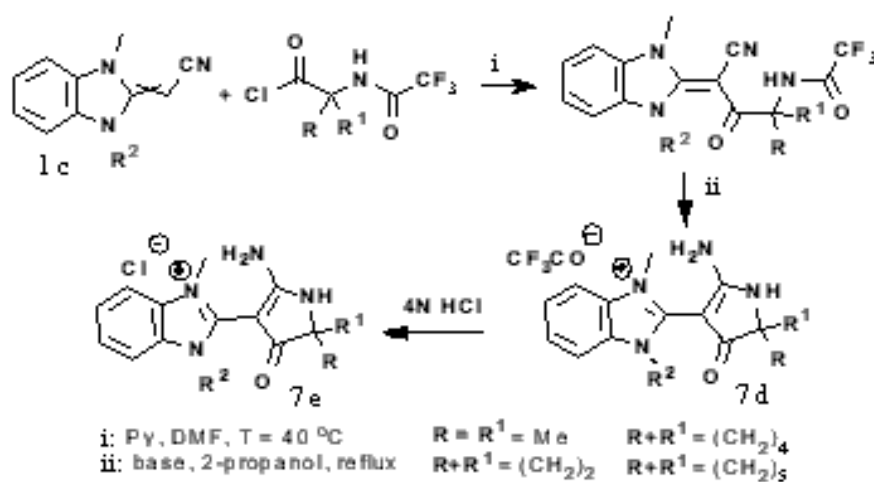


Схема 18.

фторацетати кватернізованих гетариламінопіролінонів 7d, які зручніше виділяти саме як хлориди 7e, оскільки вони не є гігроскопічними і добре зберігаються.

Заміна трифторацильного захисту на *N*-Вос-пролін дозволила отримати продукти з ендочиклічним атомом нітрогену 7f [40]:

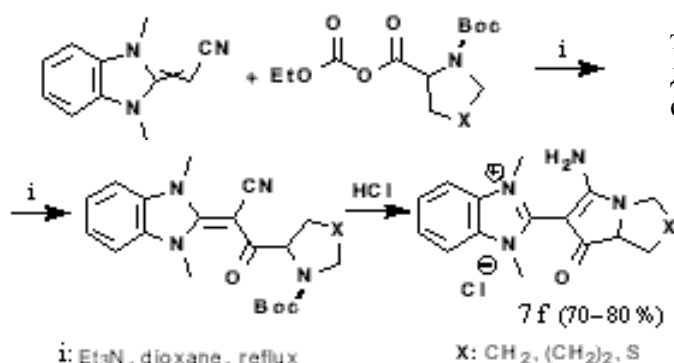


Схема 19.

Ацилювання α -азагетарилацетонітрилів хлорангідами та естерами ацетилмеркаптооцтової та ацетилмеркаптопропіонової кислот

Вперше препаративні методи синтезу амінотіофенів шляхом приєднання сульфгідрильної групи до нітрильної було розроблено на кафедрі органічної хімії КНУ імені Тараса Шевченка. Метод включав двостадійний процес: ацилювання гетарилацетонітрилу хлорангідридом хлороцтової кислоти з подальшою взає-

модією з натрій гідросульфідом і наступною циклізацією [11–13]. Згодом на кафедрі були розроблені альтернативні шляхи синтезу. Перший з них полягав у взаємодії гетарилацетонітрилу 1 з меркаптооцтовим естером [41]. Реакція не зупинялась на стадії отримання проміжного продукту ацилювання і завершувалась одразу утворенням амінотіофену 6. Виходи реакцій коливались в межах 62–75 % (схема 20).

З метою оптимізації виходів реакції був розроблений метод ацилювання виходячи з більш активного хлорангідриду ацетилмеркаптооцтової кислоти [42, 43] (схема 20). У цьому випадку циклізація в амінотіофен проходила лише в присутності основи. Виходи реакції склали 85–95 %.

Як і у піролінонів, так і у тіофенонів гетероциклічний замісник був модифікований введенням додаткової алкільної групи з метою створення кватернізованого центру на атомі нітрогену. Ацилювання суміші конфігураційних ізомерів перебігає стереоселективно. Для 2-(1-*R*-3-метил-1*H*-бензо[*d*]імідазол-2(3*H*)-іліден)ацетонітрилу перетворення завершується формуванням кетотіофену 6а, тоді як для 2-(3-*R*-бензо[*d*]гіазол-2(3*H*)-іліден)ацетонітрилу дезацетилювання продуктів 24 не

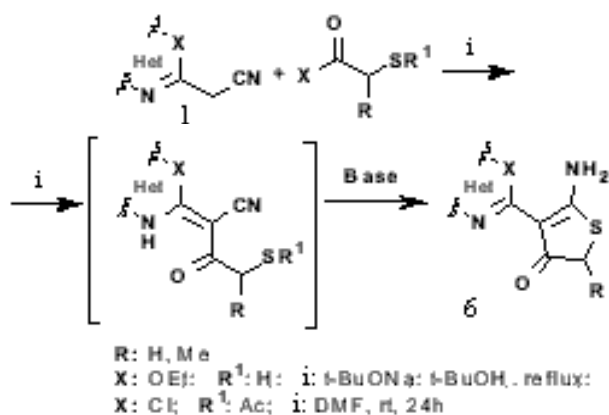
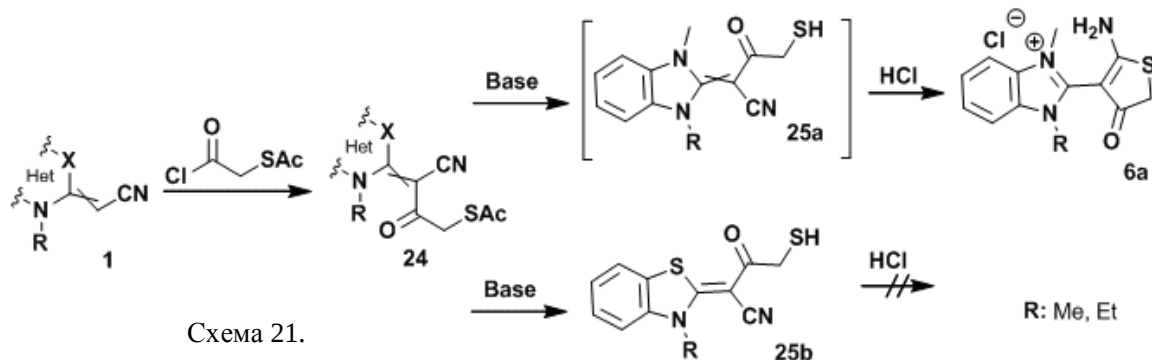


Схема 20.

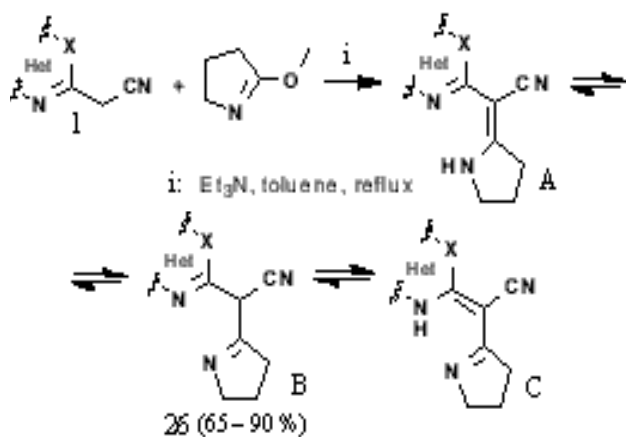


супроводжується очікуваною циклізацією у відповідні тіофенони, а зупиняється на стадії утворення γ -меркаптонітрилу 25b [44] (схема 21).

Всі намагання внутрішньомолекулярно приєднати HS-групу до нітрильної групи виявилися марними.

Ацилювання α -азагетарилацетонітрилів 2-алкоксипіролідинами

У продовження дослідження активності метиленової ланки α -азагетарилацетонітрилів 1 у реакціях конденсації були вивчені реакції ацилювання останніх 2-алкоксипіролідинами [45, 46] (схема 22). Утворені тетрагідропіролідіни 26 можуть існувати в трьох таутомерних формах. Присутність в ІЧ-спектрах смуги поглинання NH ($3175\text{--}3180\text{ cm}^{-1}$) середньої інтенсивності та сигналу при $11.0\text{--}10.3\text{ м.ч.}$ в ЯМР ^1H , що відповідає положенню HN-протона, а також рентгеноструктурний аналіз кристалу дали змогу довести, що структура молекули відповідає формі А.



Реакції 2-гетарил-2-(тетрагідрофуран-2-іліден)ацетонітрилів та 2-R-2-(тетрагідро-1-R¹-піроліліден)ацетонітрилів з нуклеофільними агентами

2-Гетарил-2-(тетрагідрофуран-2-іліден)ацетонітрили 5 та 2-R-2-(тетрагідро-1-R¹-пірол-2-іліден)ацетонітрили є цікавими об'єктами для вивчення їх поведінки в реакціях з нуклеофілами та бінуклеофілами, оскільки мають як електрофільні (атом карбону нітрильної групи, четвертинний атом карбону тетрагідрофураніліденового (піролідиніліденового) фрагмента, четвертинний С-2 атом гетероциклу), так і нуклеофільні центри (гетероатоми). На даний момент в групі професора Ю.М.Воловенка активно досліджуються властивості 2-гетарил-2-(тетрагідрофуран-2-іліден)ацетонітрилів 5 і 2-гетарил-2-(тетрагідро-1-R¹-пірол-2-іліден)ацетонітрилів 26.

Аміни різної природи в ролі нуклеофілів. У результаті взаємодії 2-гетарил-2-(тетрагідрофуран-2-іліден)ацетонітрилів 5 з первинними аліфатичними амінами відбувається розкриття циклу з утворенням (Z)-2-(2-гетарил)-6-гідрокси-3-(R-аміно)-2-гексенонітрилів 27 [47]. Встановлено, що при дії ароматичного аміну в ДМФА можуть утворюватися два типи продуктів: гексенонітрили 27 та піролідинові похідні 26a [48] (схема 23).

Взаємодія фураніліденів 5 з похідними амінокислот 28 перебігає за механізмом, запропонованим для атаки первинними амінами. Нуклеофільна атака аміногрупи естеру 28 по другому положенню фураніліденового фрагмента нітрилу 5 супроводжується розкриттям фуранового циклу та утворенням сполук 27a [49] (схема 24).

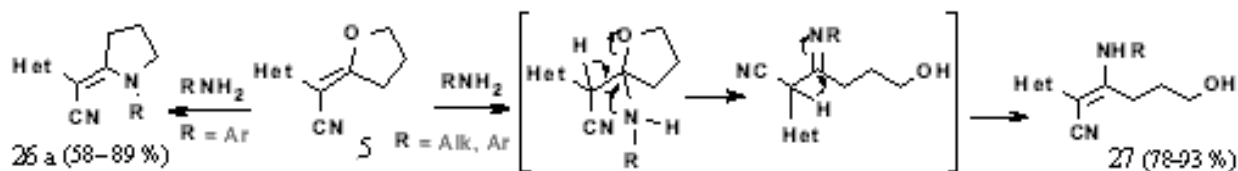


Схема 23.

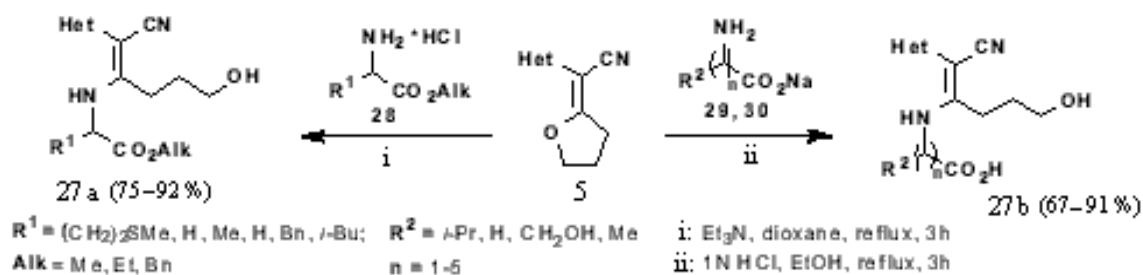


Схема 24.

Активация аміногрупи амінокислот 29, 30 досягалась шляхом утворення натрієвих солей відповідних амінокислот *in situ* при дії водного розчину натрій гідроксиду. В результаті реакцій отримано похідні амінокислот 27b з хорошими виходами.

Дія вторинних амінів каталізує розщеплення зв'язку C=C акрилонітрильного фрагмента та утворення 2-гетарилацетонітрилів 1 [50].

Результатом реакції з конформаційно жорсткими третинними амінами є утворення біполярних сполук 31, 32. Зокрема 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (DABCO) при кип'ятіння в діоксані дає 5-(4-аза-1-азонійбіцикло[2.2.2]окт-1-ил)-1-(2-гетарил)-1-ціанопент-1-ен-2-олати 32, а дія піридинів у присутності кислоти приводить до формування 1-ціано-1-гетарил-5-(піридиній-1-іл)-1-пентен-2-олатів 31. Використання більш нуклеофільного DABCO, у порівнянні з піридином, дозволяє проводити реакцію без кислотного каталізу [51]:

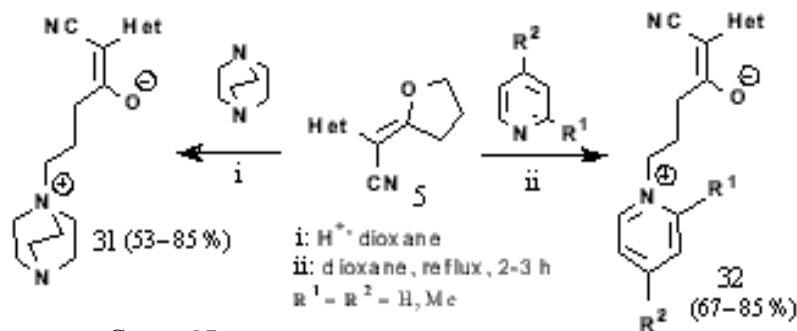


Схема 25.

Реакції з 1,2-бінуклеофілами. Реакції з 1,2-бінуклеофілами, а саме з гідразинами та гідроксиламіном описані в статтях [52–54], в яких модельними сполуками є такі, де R = CN, COAlk, COAr:

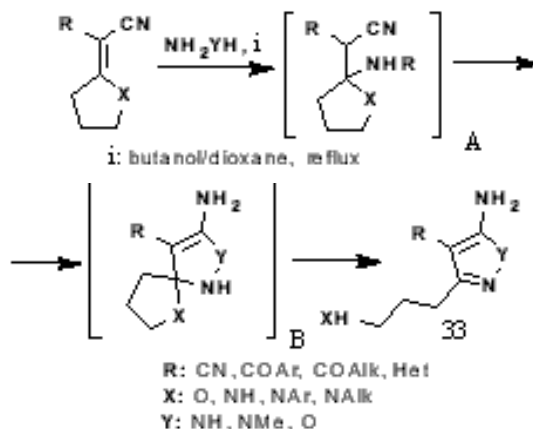


Схема 26.

Описано, що дане перетворення проходить через механізм ANSARO (Addition of a nucleophile spiro annulation ring opening) і включає нуклеофільну атаку, спрямовану на α -положення енаміна А з наступним приєднанням до нітрильної групи з утворенням спіроінтермедіату В. Перегрупування останнього в більш енергетично вигідну структуру приводить до утворення 3-амінопіразолів 33 [53].

Групою професора Ю.М.Воловенка вивчення реакцій з 1,2-бінуклеофілами було поширено на сполуки, в яких $R = \text{Het}$ [55, 60, 61]. Даний напрямок досліджень успішно розвивається на кафедрі органічної хімії.

Взаємодія з 1,3-*N,N*-бінуклеофілами. Реакція 2-гетарил-2-(тетрагідрофуран-2-іліден)ацетонітрилів **5** з 1,3-*N,N*-бінуклеофілами, наприклад, амідинами, у присутності сильної основи, такої як натрій етилат, приводить до утворення 3-[2-*R*-6-аміно-5-гетарил-4-піримідиніл]-1-пропанолів **34**.

Перетворення відбувається за механізмом, приведеним на схемі 27. Спочатку — приєднання за реакцією Міхаеля з утворенням інтерме-

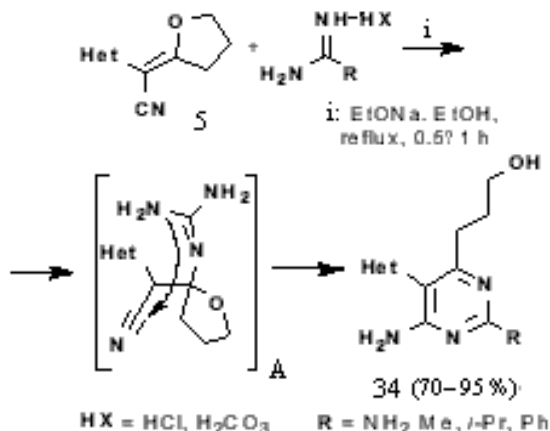


Схема 27.

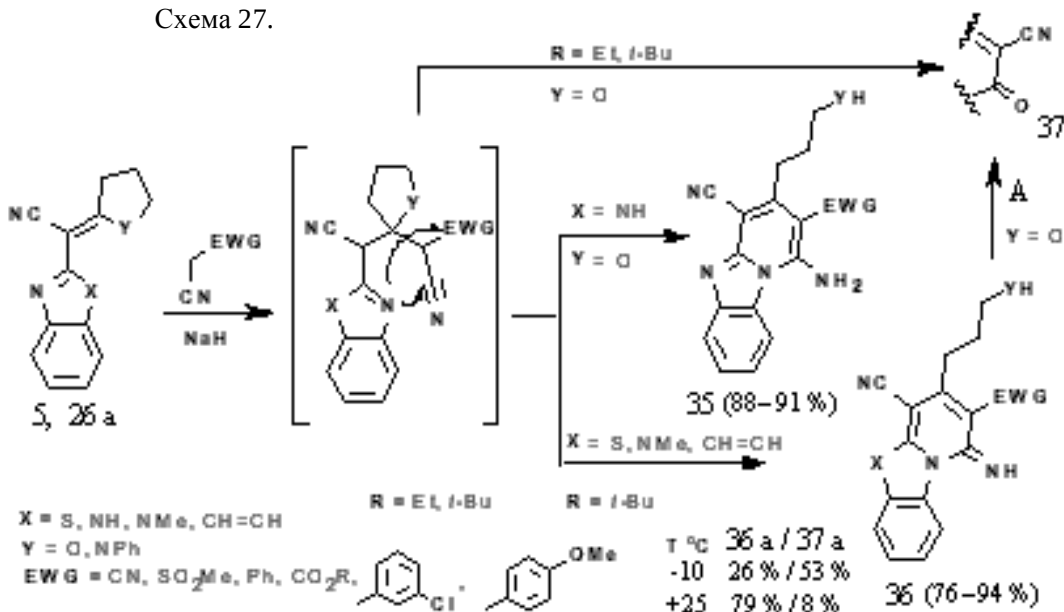


Схема 28.

ата **A** з наступним розкриттям тетрагідрофуранового фрагмента. Далі проходить внутрішньомолекулярна взаємодія просторово зближених аміно- та ціаногруп, що завершується утворенням похідних піримідину **34** [56, 57].

Метиленактивні сполуки в ролі нуклеофілів. У результаті реакції 2-гетарил-2-(тетрагідрофуран-2-іліден)ацетонітрилів **5** з метиленактивними сполуками як *C*-нуклеофілами отримують конденсовані ціанопіридины **35**, **36**.

Дія малонодинітрилу, мезилацетонітрилу, арилацетонітрилу на фуранілідени **5** та *N*-заміщені піролідени **26a** у присутності основи (натрій гідриду) дозволяє отримати 1-аміно- та 1-іміноціанопіридины **35** та **36** [58, 59] (схема 28). Спочатку передбачається утворення аддукту Міхаеля внаслідок дії карбаніону. Далі відбувається внутрішньомолекулярна взаємодія атома нітрогену гетероциклічного замісника та нітрильної групи, яка супроводжується розкриттям насиченого гетероциклічного фрагмента, що приводить до утворення конденсованих 1-аміно- і 1-іміноціанопіридинів **35** та **36**. Взаємодія фураніліденив з етилціаноацетатом дозволяє отримувати 1-оксоціанопіридины **37** [59]. У той же час як використання *трет*-бутил ціаноацетату приводить до суміші продуктів **36** і **37**. Слід зазначити, що 1-іміноціанопіридины **36** можуть перетворюватися на 1-оксоціанопіридины **37**

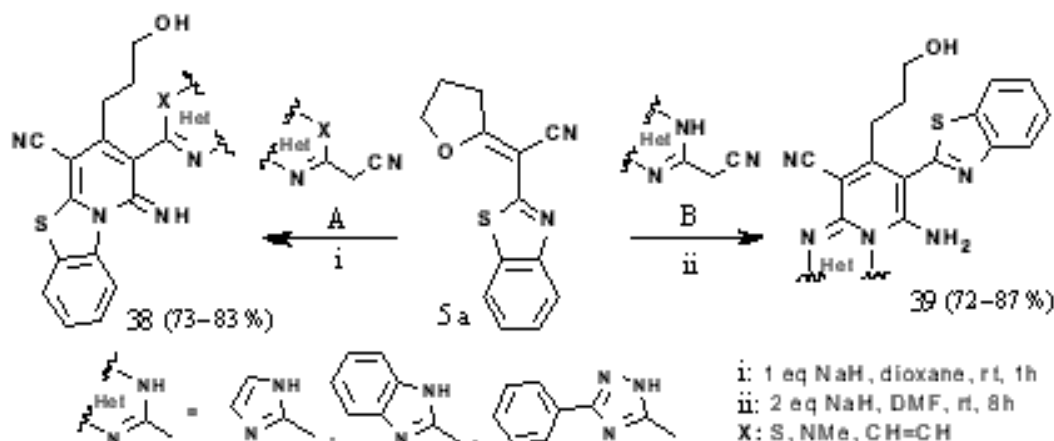


Схема 29.

при кип'ятінні в ДМФА. Причиною утворення суміші продуктів є наявність двох нееквівалентних електрофільних центрів у структурі ціаноацетатів (схема 28).

Аналогічним чином отримують гетарилзаміщені 1-іміноціанопіридини 38, 39 при дії гетарилацетонітрилів А, В на 2-(бензотіазол-2-іл)-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрил 5a. Слід зазначити, що у випадку використання гетарилацетонітрилу В спостерігається регіоселективне утворення бензотіазолізаміщених аміноціанопіридинів 39 з хорошими виходами [58] (схема 29).

Таким чином, у рамках синтонного підходу використання α -азагетарилацетонітрилів є перспективним для молекулярного дизайну функціоналізованих гетероциклічних сполук.

ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ НА ОСНОВЕ α -АЗАГЕТАРИЛАЦЕТОНИТРИЛОВ

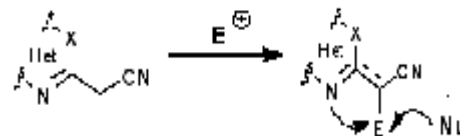
Р.В.Шемеген, Е.А.Кулешова, Д.С.Милохов, А.В.Добрыднев, О.В.Хиля*, Ю.М.Воловенко

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, ул. Владимирская, 64, Киев, 01601, Украина

* e-mail: olga.v.khilya@gmail.com

Полифункциональный характер α -азагетарилацетонитрилов позволяет путем последовательных превращений под действием электрофилов (производных (амино)кислот, 2-алкокси-пирролидинов) и последующей модификацией N-, C-, S-нуклеофилами синтезировать производные функ-

ционализированных O-, S-, N-гетероциклических систем.



К л ю ч е в ы е с л о в а : α -азагетарилацетонитрилы, ацилирование, нуклеофилы, кетопирролы, 2-амино-4(5H)-кетотиофены, 2-гетарил-2-(тетрагидрофуран-2-илиден)ацетонитрилы, аминопиримидины, конденсированные цианопиридины.

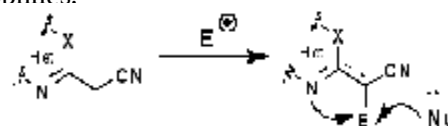
FUNCTIONALIZED HETEROCYCLES BASED ON α -AZAHETARYLACETONITRILES

R.V.Shemehen, O.O.Kuleshova, D.S.Milokhov, A.V.Dobrydnev, O.V.Khilya*, Yu.M.Volovenko

Taras Shevchenko National University of Kyiv, 64 Volodymyrska Str., Kyiv, 01601, Ukraine

* e-mail: olga.v.khilya@gmail.com

Multifunctional character of α -azahetarylacetonitriles allows synthesizing the derivatives of functionalized O-, S-, N-heterocyclic system by means of sequential transformation with electrophiles (derivatives of (amino)acids, 2-alkoxy-pyrrolidines) and N-, C-, S-nucleophiles.



K e y w o r d s : α -azahetarylacetonitriles, acylation, nucleophiles, ketopyrroles, 2-amino-4(5H)-ketothiophenes, 2-hetaryl-2-(tetrahydrofuran-2-yliden)acetonitriles, aminopyrimidines, fused cyanopyridines.

ЛІТЕРАТУРА

1. Babichev F.S., Volovenko Yu.M. Indolizino[2,3-b]pyrylium salts // Chem. Heterocycl. Compd. -1976. -12, № 12. -Р. 1400.
2. Babichev F.S., Volovenko Yu.M., Oleinik A.A. // Chem. Heterocycl. Compd. -1977. -13, № 11. -Р. 1211-1213.
3. Баби́чев Ф.С., Воло́венко Ю.М. Синтез 2-аміно-4-кетопіролів // Укр. хім. журн. -1977. -43, № 7. -С. 711-712.
4. Воло́венко Ю.М., Шо́кол Т.В., Баби́чев Ф.С. Синтез 2-аміно-3-(бензимидазол-2-ил)-4(5H)-кетопіролов // Там же. -1985. -51, № 2. -С. 205-209.
5. Воло́венко Ю.М., Шо́кол Т.В., Мерку́лов А.С., Баби́чев Ф.С. Взаимодействие α -хлорацетил-2-азагетарилацетонитрилов с первичными алифатическими аминами // Там же. -1993. -59, № 1. -С. 55-58.
6. Volovenko Yu.M., Khilya O.V., Volovnenko T.A., Shokol T.V. Synthesis and Properties of 6,7,8-Substituted 2-(4-Oxo-3,4-dihydro-2-quinazolinyl)acetonitriles // Chem. Heterocycl. Compd. -2002. -38, № 3. -Р. 314-323.
7. Воло́венко Ю.М., Ду́бинина Г.Г., Шо́кол Т.В., Баби́чев Ф.С. Ацилирование 3,4-дигидро-4-оксо-2-хинозалилацетонитрила // Докл. АН УССР. -1994. -№ 10. -С. 126-128.
8. Volovenko Yu.M., Resnyanskaya E.V. Regioselective heteroannulation in quinazolin-4-one derivatives. Synthesis of 2,5-dioxo-1,2,4,5-tetrahydropyrrolo[1,2-a]quinazoline-3-carbonitriles // Mendeleev Commun. -2002. -12, № 3. -Р. 119-120.
9. Воло́венко Ю.М., Хи́ля О.В., Воло́вненко Т.А., Ту́ров А.В. Ацилювання 4-окси-3,4-дигідрохіназолілацетонітрилів // Доп. НАН України. -2003. -№ 4. -С. 128-133.
10. Воло́венко Ю.М., Ку́тров Г.П., Си́доренко В.Н., Баби́чев Ф.С. Ацилювання 2-ціанометилбензимидазолу // Докл. АН УССР. Сер. Б. -1983. -№ 10. -С. 38-40.
11. Babichev F.S., Volovenko Yu.M. Synthesis of 2-amino-4(5H)-ketothiophenes // Chem. Heterocycl. Compd. -1977. -13, № 10. -Р. 1146.
12. Пат. USSR 767105. Способ получения 2-амино-4(5H)-кетотиофенов. Ю.М.Воловенко, Ф.С.Баби́чев. -Опубл. 1980.
13. Баби́чев Ф.С., Ша́ранин Ю.А., Литви́нов В.П. и др. Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и С-Н, О-Н и S-H-групп. -Киев: Наук. думка, 1985.
14. Tverdokhlebov A.V., Volovenko Yu.M., Shokol T.V. Synthesis of 1-R-2-amino-3-[2-(benz)azolyl]-4(5H)-ketopyrroles // Chem. Heterocycl. Compd. -1998. -34, № 1, -Р. 44-50.
15. Воло́венко Ю.М., Воло́вненко Т.А., Тве́рдохле́бов А.В., Рябоко́нь Н.Г. Синтез 5-амино-1-арил-4-(4-арил-1,3-тиазол-2-ил)2,3-дигидро-1H-3-пирилонов // Журн. физ. химии. -2001. -37. -С. 1389-1394.
16. Воло́венко Ю.М., Немаза́ный А.Г., Шо́кол Т.В. и др. 2-амино-5,6-дигидро-4(1H)пиридоны // Укр. хім. журн. -1990. -56, № 4. -С. 390-393.
17. Ковту́ненко В.А., Купче́вская И.П., Толма́чева В.В. и др. Синтез и свойства α -бромацетилфенилацетонитрила // Там же. -1995. -61, № 22. -С. 43-47.
18. Баби́чев Ф.С., Ша́ранин Ю.А., Про́моненков В.К. и др. Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминогрупп. -Киев: Наук. думка, 1987.
19. Volovenko Yu.M., Tverdokhlebov A.V., Gorylya A.P. et al. New and convenient synthesis of 1,2-diamino-3-hetarylpyrrole derivatives // Eur. J. Org. Chem. -2002. -№ 4. -Р. 663-668.
20. Volovenko Yu.M., Tverdokhlebov A.V., Volovnenko T.A. Reaction of 2-(2-azahetaryl)-4-chloro-3-oxobutyronitriles with substituted benzaldehyde hydrazones unexpected formation of 4-arylideneamino-2-(1-R-benzimidazol-2-yl)-3-oxobutyronitriles // Chem. Heterocycl. Compd. -2001. -37, № 7. -Р. 876-884.
21. Tverdokhlebov A.V., Denisenko A.V., Tolmachev A.A., Volovenko Yu.M. Synthesis of Masked 2-Amino-4,5-dihydro-4-oxopyrrole-3-carboxaldehydes // Synthesis. -2007. -№ 12. -Р. 1811-1818.
22. Volovenko Yu.M., Volovnenko T.A., Tverdokhlebov A.V. Reaction of 2-(4-arylthiazol-2-yl)-4-chloro-3-oxobutyronitriles with secondary aliphatic amines // Chem. Heterocycl. Compd. -2001. -37, № 8. -Р. 1011-1020.
23. Пат. UA 45469. Спосіб отримання 1-алкіл-2-аміно-3-гетарил-4(5H)-кетопіролів / Ю.М.Воло́венко, Т.М.Воло́вненко, А.В.Тве́рдохлі́бов. -Опубл. 2002.
24. Resnyanskaya E.V., Shokol T.V., Volovenko Yu.M., Tverdokhlebov A.V. Interaction of 2-(2-azahetaryl)-3-oxo-4-chlorobutane nitriles with esters of aromatic amino acids // Chem. Heterocycl. Compd. -1999. -35, № 10. -Р. 1230-1236.
25. Volovenko Yu.M., Resnyanskaya E.V., Tverdokhlebov A.V. A facile route to the 6-hetaryl substituted pyrrolo[1,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidine Derivatives // Collect. Czech. Chem. Commun. -2002. -67, № 3. -Р. 365-372.
26. Пат. UA 45468. Спосіб одержання похідних 3-гетарил-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-a]хіназолін-2,5-діонів / Воло́венко Ю.М., Ресня́нська Є.В., Тве́рдохлі́бов А.В., Шо́кол Т.В. -Опубл. 2002.
27. Volovenko Yu.M., Resnyanskaya E.V., Tverdokhlebov A.V. Synthesis of 3-Hetaryl-1,2,4,5-tetrahydropyrrolo[1,2-a]quinazoline-2,5-diones // Chem. Heterocycl. Compd. -2002. -38, № 3. -Р. 324-330.
28. Пат. UA 751024. Спосіб получения 1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-a]хіназолиндіонів-2,5 / Во-

- ловенко Ю.М., Баби́чев Ф.С. -Опубл. 1980.
29. Баби́чев Ф.С., Волове́нко Ю.М., Таланов В.С. Взаємодія 2-ціанометилазагетероциклів з складними ефірами β -амінопропіонових кислот // Докл. АН СССР. Сер. Б. -1977. -№ 6. -С. 508–510.
30. Волове́нко Ю.М., Гофман Л.В., Баби́чев Ф.С. Взаємодія фенілацетонітрилу з складними ефірами α -ариламінокарбонових кислот // Докл. АН УССР. Сер. Б. -1978. -№ 7. -С. 621–623.
31. Волове́нко Ю.М., Гофман Л.В., Баби́чев Ф.С. Пиридилзамещенные 2-амино-4(5H)-кетопирролы // Укр. хим. журн. -1979. -45, № 9. -С. 857–859.
32. Пат. USSR 687070. Способ получения 2-амино-4(5H)-кетопирролов / Волове́нко Ю.М., Баби́чев Ф.С., Гофман Л.В. -Опубл. 1979.
33. Волове́нко Ю.М., Шоко́л Т.В., Даи́ковская Е.В., Баби́чев Ф.С. 1-Амино-2-(гет)арил-3-кето-3,4а, 4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хинолины // Укр. хим. журн. -1985. -51, № 5. -С. 649–652.
34. Волове́нко Ю.М., Шоко́л Т.В., Баби́чев Ф.С. Синтез производных 3-амино- α -пирролизидин-1-она на основе N-бензилоксикарбонилпролина // Докл. АН УССР. Сер. Б. -1986. -№ 2. -С. 35–37.
35. Волове́нко Ю.М., Шоко́л Т.В., Баби́чев Ф.С. Синтез 2-аминоазин-4-онов на основе N-трифторацетиламинокислот // Укр. хим. журн. -1990. -56, № 9. -С. 958–960.
36. Пат. USSR 1496223. Способ получения конденсированных пирролов с узловым атомом азота / Волове́нко Ю.М., Баби́чев Ф.С., Шоко́л Т.В., Немазаный А.Г. -Опубл. 1989.
37. Tverdokhlebov A.V., Lyashenko A.B., Volovenko Yu.M., Tolmachev A.A. Synthesis of 5-amino-4-hetaryl-2,3-dihydro-1H-3-pyrrolones // Chem. Heterocycl. Compd. -2004. -40, № 12, -P. 1536–1542.
38. Dobrydnev A.V., Volovnenko T.A., Volovenko Yu.M. et al. Cyclic α -amino acids as precursors for synthesis of 2-amino-3-hetarylpyrrolin-4-ones and their spiro derivatives // Monats. fur Chem. -2012. -143, № 5. -P. 779–789.
39. Dobrydnev A.V., Volovenko Yu.M., Turov A.V. et al. Synthesis of spiro 2-(5-amino-2,3-dihydro-3-oxo-pyrrol-4-yl)-1,3-dialkylbenzimidazolium chlorides // Ibid. -2015. -146, № 6. -P. 931–939.
40. Tverdokhlebov A.V., Denisenko A.V., Tolmachev A.A. et al. Synthesis of masked vicinal amino aldehydes of pyrrolizine and pyrrolo[1,2-c]thiazole Series // Synthesis. -2009. -№ 8. -P. 1265–1270.
41. Volovenko Yu.M., Volovnenko T.A. New Method of Synthesis of 2-Amino-4(5H)-oxothiophenes // Chem. Heterocycl. Compd. -2005. -41, № 2. -P. 173–176.
42. Volovenko Yu.M., Volovnenko T.A., Dobrydnev A.V. 2-Amino-3-hetaryl-4(5H)-oxothiophenes // Ibid. -2006. -42, № 5. -P. 594–599.
43. Volovenko Yu.M., Volovnenko T.A., Dobrydnev A.V. Acylation of 2-azahetarylacetonitriles with (acetylthio)acetyl and α -(acetylthio)-propionyl chlorides. Production of 5-amino-4-hetarylthiophen-3(2H)-ones // Ibid. -2006. -42, № 9. -P. 1137–1142.
44. Dobrydnev A.V., Volovnenko T.A., Turov A.V., Volovenko Yu.M. Synthesis and properties of 3-cyano-3-hetaryl-ylidene-2-oxopropyl ethanethioates and 4-cyano-4-hetarylylidene-3-oxobutyl ethanethioates // Ibid. -2010. -46, № 7, -P. 887–895.
45. Volovenko Yu.M., Tverdokhlebov A.V. Synthesis of enamino nitrile of a new type, 2-hetaryl-2-(2-pyrrolidinyliidene)acetonitriles, and their tautomerism // Chem. Heterocycl. Compd. -2000. -36, № 11. -P. 1351–1352.
46. Кулешова Е.А., Хи́ля О.В., Волове́нко Ю.М. и др. Синтез и превращения 2-гетарил-2-(тетрагидро-1R-пирролилиден)ацетонитрилов // Третья Всерос. науч. конф. (с международным участием): "Успехи синтеза и комплексобразования". -Москва, 2014, 21-25 апреля. -С. 202.
47. Khilya O.V., Volovnenko T.A., Turov A.V. et al. Synthesis of 3-(R-amino)-2-(2-hetaryl)-6-hydroxy-2-hexenenitriles // Chem. Heterocycl. Compd. -2012. -48. -P. 1770–1781.
48. Шемеген Р.В., Хи́ля О.В. Синтез та властивості 2-гетарил-2-(N-арилтетрагідро-2-піролідиніліден)ацетонітрилів // Сучасні проблеми хімії: міжнародна конференція студентів та аспірантів. Тез доп. -Київ, 2015. -С. 69.
49. Khilya O. V., Milokhov D.S., Postupalenko V.Yu. et al. A ring opening reaction of 2-hetaryl-2-(tetrahydro-2-furanylidene)acetonitriles with amino acids // Monatsh. Chem. -2013. -144. -P. 1071–1079.
50. Volovenko Yu.M., Khilya O.V., Volovnenko T.A., Shokol T.V. Synthesis and properties of 6,7,8-substituted 2-(4-oxo-3,4-dihydro-2-quinoxaliny)-acetonitriles // Chem. Heterocycl. Comp. -2002. -38. -P. 314.
51. Milokhov D.S., Khilya O.V., Turov A.V. et al. Reaction of 2-hetaryl-2-(tetrahydro-2-furanylidene)acetonitriles with tertiary amines // Ibid. -2013. -48, № 12. -P. 1761–1769.
52. Patzel M., Liebscher Ju. Ring transformations by Ring-Chain-Transfer. Synthesis of amino-, hydroxy- and mercaptoalkyl-pyrazoles by reaction of 3-functionalized acrylonitriles with hydrazine hydrate // J. Heterocycl. chem. -1991. -28, № 5. -P. 1257–1259.
53. Patzel M., Liebscher Ju. Reviews. Ring transformation Reactions of bridged 1,3-dicarbonyl heteroanalogues as a versatile entry to side chain functionalized alkylheterocycles // Synthesis. -1995. -P. 879–894.
54. Shvidenko K.V., Nazarenko K.G., Shvidenko T.I.,

- Tolmachev A.A. Recyclization reactions of 2-(1-benzoylpyrrolidin-2-ylidene)malononitrile // *Chem. Heterocycl. Compd.* -2010. -**46**, № 1, -P. 56–60.
55. Шемеген Р.В., Хиля О.В., Воловенко Ю.М. Синтез та перетворення 2-гетарил-2-(N-арилтетрагідро-2-піролідиніліден)ацетонітрилів // *Укр. конф. з органічної хімії.* -2016. -**24**. -С. 179.
 56. Milokhov D.S., Khilya O.V., Volovenko Yu.M. Synthesis of 2,6-diamino-5-hetarylpyrimidines as potential antifolates // *Вісн. Київ. націон. ун-ту імені Тараса Шевченка. Хімія.* -2013. -**49**, № 1. -P. 53–55.
 57. Milokhov D.S., Khilya O.V., Volovenko Yu.M. et al. Reaction of 2-hetaryl-2-(tetrahydro-2-furanylidene)-acetonitriles with 1,3-*N,N*-binucleophiles // *Synlett.* -2012. -**23**. -P. 2063–2068.
 58. Milokhov D.S., Khilya O.V., Turov A.V. et al. Hydroxypropyl substituted nitrogen bridgehead fused cyanopyridines // *Tetrahedron.* -2014. -**70**. -P. 1214–1222.
 59. Хиля О.В., Мілохов Д.С., Шемеген Р.В. та ін. Синтез, перетворення та застосування 2-гетарил-2-гетариліденацетонітрилів // *Укр. конф. з органічної хімії. Тез. доп.* -Київ, 2016. -С. 171.
 60. Воловенко Ю.М. Синтез функціоналізованих гетероциклів на основі α -(ω -галогенацил)гетарил-ацетонітрилів // *Наук. записки Київ. націон. ун-ту імені Тараса Шевченка.* -2004. -С. 111.
 61. Kuleshova O., Khilya O., Volovenko Yu., Gras E. Azahetarylacetonitrile chemistry: prospects seeing with fresh eyes // *Jornees de chimie organique, September 7–9, 2016: Programme and Book of Abstracts.* -Ecole Polytechnique de Palaiseau, France. -P. 367.
 7. Volovenko Yu.M., Dubynyna G.G., Shokol T.V., Babichev F.S. Acylation of 3,4-bihydro-4-oxo-2-hynozalylacetonitrile. *Dokl. Akad. Nauk USSR.* 1994. **10**: 126.
 8. Volovenko Y.M., Resnyanskaya E.V. Regioselective heteroannulation in quinazolin-4-one derivatives. Synthesis of 2,5-dioxo-1,2,4,5-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]quinazoline-3-carbonitriles. *Mendeleev Commun.* 2002. **12** (3): 119.
 9. Volovenko Y.M., Khilya O.V., Volovnenko T.A., Turov A.V. Acylation 4-hydroxy-3,4-dihydrohynazolylacetonitriles. *Dokl. Akad. Nauk USSR.* 2003. **4**: 128.
 10. Volovenko Y.M., Kutrov G.P., Sidorenko V.N., Babichev F.S. Acylation of 2-cyanomethylbenzimidazole. *Dokl. Akad. Nauk USSR.* 1983. **10**: 38.
 11. Babichev F.S., Volovenko Yu.M. Synthesis of 2-amino-4(5*H*)-ketothiophenes. *Chem. Heterocycl. Compd.* 1977. **13** (10): 1146.
 12. Patent USSR 767105. Volovenko Yu.M., Babichev F.S. Method of 2-amino-4(5*H*)ketothiophenes synthesis. 1980.
 13. Babichev F.S., Sharanin Yu.A., Litvinov V.P., Promonenkov V.K., Volovenko Yu.M. Intramolecular interactions of nitrile C–H, O–H and S–H groups. (Kyiv: Nauk. dumka, 1985). [in Ukrainian].
 14. Tverdokhlebov A.V., Volovenko Yu.M., Shokol T.V. Synthesis of 1-*R*-2-amino-3-[2-(benz)azolyl]-4(5*H*)-ketopyrroles. *Chem. Heterocycl. Compd.* 1998. **34** (1): 44.
 15. Volovenko Yu.M., Volovnenko T.A., Tverdokhlebov A.V., Ryabokon N.G. Synthesis of 5-amino-1-aryl-4-(4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)2,3-dihydro-1*H*-3-pyrrolones. *Zhurn. Org. Khim.* 2001. **37**: 1389.
 16. Volovenko Yu.M., Nemazaniy A.G., Shokol T.V., Kornilov M.Yu., Babichev F.S. 2-amino-5,6-dihydro-4(1*H*)pyridones. *Ukr. Khim. Zhurn.* 1990. **56** (4): 390.
 17. Kovtunenkov V.A., Kupchevskaya I.P., Tolmacheva V.V., Kysel V.M., Volovenko Yu.M. Synthesis and properties of α -bromineacetylphenylacetonitrile. *Ukr. Khim. Zhurn.* 1995. **61** (22): 43.
 18. Babichev F.S., Sharanin Yu.A., Litvinov V.P., Promonenkov V.K., Volovenko Yu.M. Intramolecular interactions nitrile and amino groups. (Kyiv: Nauk. dumka, 1987). [in Ukrainian].
 19. Volovenko Yu.M., Tverdokhlebov A.V., Gorylya A.P., Shishkina S.V., Zubatyuk R.I., Shishkina S.V. New and convenient synthesis of 1,2-diamino-3-hetarylpyrrole derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* 2002. **4**: 663.
 20. Volovenko Yu.M., Tverdokhlebov A.V., Volovnenko T.A. Reaction of 2-(2-azahetaryl)-4-chloro-3-oxobutyronitriles with substituted benzaldehyde hydrazones unexpected formation of 4-arylideneamino-2-(1-*R*-benzimidazol-2-yl)-3-oxobutyronitri-

REFERENCES

- les. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2001. **37** (7): 876.
21. Tverdokhlebov A.V., Denisenko A.V., Tolmachev A.A., Volovenko Yu.M. Synthesis of masked 2-amino-4,5-dihydro-4-oxopyrrole-3-carboxaldehydes. *Synthesis*. 2007. **12**: 1811.
22. Volovenko Yu.M., Volovnenko T.A., Tverdokhlebov A.V. Reaction of 2-(4-arylthiazol-2-yl)-4-chloro-3-oxobutyronitriles with secondary aliphatic amines. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2001. **37** (8): 1011.
23. Patent UA 45469. Volovenko Yu.M., Volovnenko T.M., Tverdokhlebov A.V. Method of 1-alkyl-2-amino-3-hetaryl-4(5H)ketopyrroles synthesis. 2002.
24. Resnyanskaya E.V., Shokol T.V., Volovenko Yu.M., Tverdokhlebov A.V. Interaction of 2-(2-azahetaryl)-3-oxo-4-chlorobutane nitriles with esters of aromatic amino acids. *Chem. Heterocycl. Compd.* 1999. **35** (10): 1230.
25. Volovenko Yu.M., Resnyanskaya E.V., Tverdokhlebov A.V. A facile route to the 6-hetaryl substituted pyrrolo[1,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidine derivatives. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 2002. **67** (3): 365.
26. Patent UA 45468. Volovenko Yu.M., Resnyanskaya E.V., Tverdokhlebov A.V., Shokol T.V. Method of 3-hetaryl-1,2,4,5-tetrahydropyrrolo[1,2-a]quinazolin-2,5-diones derivatives synthesis. 2002.
27. Volovenko Yu.M., Resnyanskaya E.V., Tverdokhlebov A.V. Synthesis of 3-hetaryl-1,2,4,5-tetrahydropyrrolo[1,2-a]quinazoline-2,5-diones. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2002. **38** (3): 324.
28. Patent USSR 751024. Volovenko Yu.M., Babichev F.S. Method of 1,2,4,5-tetrahydropyrrolo[1,2-a]quinazolin-2,5-diones synthesis. 1980.
29. Babichev F.S., Volovenko Yu.M., Talanov V.S. Interaction of 2-cyanomethylaminopropionic with β -aminopropionic acids esters. *Dokl. Akad. Nauk Ukrainian SSR*. 1977. **6**: 508.
30. Volovenko Yu.M., Gofman L.V., Babichev F.S. Interaction of phenylacetone nitrile with α -arylaminocarboxylic acids esters. *Dokl. Akad. Nauk Ukrainian SSR*. 1978. **7**: 621.
31. Volovenko Yu.M., Gofman L.V., Babichev F.S. Pyridylsubstituted 2-amino-4(5H)-ketopyrroles. *Ukr. Khim. Zhurn.* 1979. **45** (9): 857.
32. Patent USSR 687070. Volovenko Yu.M., Gofman L.V., Babichev F.S. Method of 2-amino-4(5H)ketopyrroles synthesis. 1979.
33. Volovenko Yu.M., Shokol T.V., Dashkovskaya E.V. Amino-2-(het)aryl-3-keto-3,4,5-tetrahydropyrrolo[1,2-a]quinolines. *Ukr. Khim. Zhurn.* 1985. **51** (5): 649.
34. Volovenko Yu.M., Shokol T.V., Babichev F.S. Synthesis of 3-amino- α -pyrrolizidin-1-ones derivatives on *N*-benzyloxocarbonylpyrroline. *Dokl. Akad. Nauk Ukrainian SSR*. 1986. **2**: 35.
35. Volovenko Yu.M., Shokol T.V., Babichev F.S. Synthesis of 2-aminoazine-4-ones on the base of trifluoroacetyl amino acids. *Ukr. Khim. Zhurn.* 1990. **56** (9): 958.
36. Patent USSR 1496223. Volovenko Yu.M., Shokol T.V., Babichev F.S., Nemazaniy A.G. Method of synthesis of condensed pyrroles with nodal nitrogen atom. 1988.
37. Tverdokhlebov A.V., Lyashenko A.B., Volovenko Yu.M., Tolmachev A.A. Synthesis of 5-amino-4-hetaryl-2,3-dihydro-1H-3-pyrrolones. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2004. **40** (12): 1536.
38. Dobrydnev A.V., Volovnenko T.A., Volovenko Yu.M., Palamarchuk G.V., Shishkin O.V. Cyclic α -amino acids as precursors for synthesis of 2-amino-3-hetarylpyrrolin-4-ones and their spiro derivatives. *Monats. fur Chem.* 2012. **143** (5): 779.
39. Dobrydnev A.V., Volovenko Yu.M., Turov A.V., Medvediev V.V., Shishkin O.V., Volovnenko T.A. Synthesis of spiro 2-(5-amino-2,3-dihydro-3-oxopyrrol-4-yl)-1,3-dialkylbenzimidazolium chlorides. *Monats. fur Chem.* 2015. **146** (6): 931.
40. Tverdokhlebov A.V., Denisenko A.V., Tolmachev A.A., Volovenko Yu.M., Shishkina S.V., Shishkin O.V. Synthesis of masked vicinal amino aldehydes of pyrrolizine and pyrrolo[1,2-c]thiazole series. *Synthesis*. 2009. **8**: 1265.
41. Volovenko Yu.M., Volovnenko T.A. New method of synthesis of 2-amino-4(5H)-oxothiophenes. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2005. **41** (2): 173.
42. Volovenko Yu.M., Volovnenko T.A., Dobrydnev A.V. 2-Amino-3-hetaryl-4(5H)-oxothiophenes. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2006. **42** (5): 594.
43. Volovenko Yu.M., Volovnenko T.A., Dobrydnev A.V. Acylation of 2-azahetarylacetonitriles with (acetylthio)acetyl and α -(acetylthio)propionyl chlorides. Production of 5-amino-4-hetarylthiophen-3(2H)-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2006. **42** (9): 1137.
44. Dobrydnev A.V., Volovnenko T.A., Turov A.V., Volovenko Yu.M. Synthesis and properties of 3-cyano-3-hetaryl-ylidene-2-oxopropyl ethanethioates and 4-cyano-4-hetarylylidene-3-oxobutyl ethanethioates. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2010. **46** (7): 887.
45. Volovenko Yu.M., Tverdokhlebov A.V. Synthesis of enamino nitrile of a new type, 2-hetaryl-2-(2-pyrrolidinylidene)acetonitriles, and their tautomerism. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2000. **36** (11): 1351.
46. Kuleshova E.A., Khylya O.V., Volovenko Yu.M., Kovalskaya N.S., Gerasymchuk N.N., Amirhanov V.M. Synthesis and transformation of 2-hetaryl-2-(tetrahydro-1R-pyrrolidene)acetonitrile. The third Russian scientific conference (with international participation) "Success of synthesis and complexation". (Moscow, 2014). P. 202.
47. Khilya O.V., Volovnenko T.A., Turov A.V., Zubatyuk R.I., Shishkin O.V., Volovenko Yu.M. Synthesis of

- 3-(R-amino)-2-(2-hetaryl)-6-hydroxy-2-hexenenitriles. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2012. **48**: 1770.
48. Shemegen R.V., Khilya O.V. Synthesis and properties of 2-hetaryl-2-(N-aryltetrahydro-2-pyrrolydinylidene)acetonitriles. Modern chemistry problems: Int. Conf. of students and PhD (Kyiv, 2015).
49. Khilya O.V., Milokhov D.S., Postupalenko V.Yu., Turov A.V., Volovenko Yu.M. A ring opening reaction of 2-hetaryl-2-(tetrahydro-2-furanylidene)acetonitriles with amino acids. *Monatsh. Chem.* 2013. **144**: 1071.
50. Volovenko Yu.M., Khilya O.V., Volovnenko T.A., Shokol T.V. Synthesis and properties of 6,7,8-substituted 2-(4-oxo-3,4-dihydro-2-quinazolinyl)acetonitriles. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2002. **38**: 314.
51. Milokhov D.S., Khilya O.V., Turov A.V., Zubatyuk R.I., Palamarchuk G.V., Shishkin O.V., Chekotilo A.A., Volovenko Yu.M. Reaction of 2-hetaryl-2-(tetrahydro-2-furanylidene)acetonitriles with tertiary amines. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013. **48** (12): 1761.
52. Patzel M., Liebscher Ju. Ring transformations by Ring-Chain-Transfer. Synthesis of amino-, hydroxy- and mercaptoalkyl-pyrazoles by reaction of 3-functionalized acrylonitriles with hydrazine hydrate. *Journal of Heterocyclic chem.* 1991. **28** (5): 1257.
53. Patzel M., Liebscher Ju. Reviews. Ring transformation Reactions of bridged 1,3-dicarbonyl heteroanalogues as a versatile entry to side chain functionalized alkylheterocycles. *Synthesis*. 1995. 879.
54. Shvidenko K.V., Nazarenko K.G., Shvidenko T.I., Tolmachev A.A. Recyclization reactions of 2-(1-benzoylpyrrolidin-2-ylidene)malononitrile. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2010. **46** (1): 56.
55. Shemegen R.V., Khilya O.V., Volovenko Yu.M. Synthesis and transformation of 2-hetaryl-2-(N-aryltetrahydro-2-pyrrolydinylidene)acetonitriles. *Ukrainian Conf. in Org. Chem.* (Kyiv, 2016). P. 179.
56. Milokhov D., Khilya O., Volovenko Yu. Synthesis of 2,6-diamino-5-hetarylpyrimidines as potential antifolates. *Chemistry*. 2013. **49** (1): 53.
57. Milokhov D.S., Khilya O.V., Volovenko Yu.M., Palamarchuk G.V., Shishkin O.V. Reaction of 2-hetaryl-2-(tetrahydro-2-furanylidene)acetonitriles with 1,3-N,N-binucleophiles. *Synlett*. 2012. **23**: 2063.
58. Milokhov D., Khilya O., Turov A.V., Medvediev V.V., Shishkin O.V., Volovenko Yu.M. Hydroxypropyl substituted nitrogen bridgehead fused cyanopyridines. *Tetrahedron*. 2014. **70**: 1214.
59. Milokhov D.S., Khilya O.V., Shemegen R.V., Keda T.E., Zaporozhets O.A., Volovenko Yu.M. Synthesis, transformation and application of 2-hetaryl-2-hetarulideneacetonitriles. *Ukrainian Conf. in Org. Chem.* (Kyiv, 2016). P. 171.
60. Volovenko Yu.M. Synthesis of functionalized heterocycles on the base of α -(ω -halogenacyl)hetarylacetonitriles. *Scientific notes of Taras Shevchenko National university of Kyiv*. 2004. P. 111.
61. Kuleshova L., Khilya O., Volovenko Yu., Gras E. Azahetarylacetonitrile chemistry: prospects seeing with fresh eyes. *Journées de chimie organique*, September 7–9, 2016: Programme and Book of Abstracts. Ecole Polytechnique de Palaiseau. (France, 2016). P. 367.

Надійшла 25.01.2017

УДК 547.814.5

В.П.Хиля, Н.В.Горбуленко*

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ В РЯДУ ПИРИДИНОВЫХ АНАЛОГОВ ИЗОФЛАВОНОВ

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64, Киев, 01601, Украина

* e-mail: n_gorbulyenko@ukr.net

На основе α -(2-пиридил)-2-гидроксиацетофенонов синтезированы изомерный и гомологический ряды пиридиновых аналогов изофлавонов. Изучены реакции алкилирования и оксимирования в среде органического основания полученных 3-(2-пиридил)хромонов. Установлено, что реакция оксимирования протекает неоднозначно. Выделенные соединения идентифицированы как 4-(2-пиридил)-изоксазолы, 2-амино-3-(2-пиридил)хромоны, 3-амино-4-(2-пиридил)-5-арилизоксазол. Найдены пути изомеризации 4-(2-пиридил)изоксазолов в 2-амино-3-(2-пиридил)хромоны.

Ключевые слова: 3-(2-пиридил)хромоны, реакция оксимирования, 4-(2-пиридил)изоксазолы, 2-амино-3-(2-пиридил)хромоны, реакция изомеризации.

ВВЕДЕНИЕ Несмотря на огромный арсенал существующих в настоящее время синтетических биологически активных веществ, проблема поиска более эффективных соединений с определенным комплексом биологических свойств и уровнем токсичности остается актуальной. Работы в этом направлении особенно интенсивны в области производных гетероциклических соединений, включающих несколько гетероатомов и фрагментарно встречающихся как в известных лекарственных препаратах, так и в природных веществах.

Изофлавоны — производные хромона, содержащие в положении 3 арильный заместитель, относятся к многочисленной группе природных полифенольных соединений и распространены, в основном, в высших растениях — в свободном виде и как гликозиды [1]. Природные и синтетические изофлавоны нашли широкое применение в народной и научной медицине (антиаритмические, антидепрессивные, противосудорожные, ЦНС-стимулирующие, бронходилататорные и другие препараты [2, 3]), в сельском хозяйстве (анаболики и инсектициды [2]), используются как метки для биологических исследований [4, 5].

Замена в классической структуре изофла-

вона арильного заместителя на пиридиновый интересна в плане изменения вида, уровня и специфичности биологического действия 3-пиридилхромонов. Ядро пиридина является структурным фрагментом витаминов группы В₆ (пиридоксина), наиболее известных алкалоидов, таких как никотин и анабазин, ригитин и тригепеллин [6]. Соединения, содержащие пиридиновый цикл, применяются при лечении различных заболеваний [3].

Анализ научной и патентной информации по синтезу и фармакологическому скринингу пиридиновых аналогов изофлавонов свидетельствует о биоперспективности 3-пиридилхромонов и целесообразности проведения дальнейшего поиска веществ с практически полезными свойствами в ряду производных этого класса соединений [7–14].

В настоящем сообщении обобщены некоторые результаты наших исследований по синтезу и трансформации 3-(2-пиридил)хромонов. Трансформация структуры осуществлялась по ряду направлений: варьирование положения С₁-алкильного заместителя в фенольной части хромоновой системы — построение изомерного ряда; изменение длины углеродной цепи по С-6 хромоновой системы — построение гомологи-

ческого ряда; алкилирование по 7-ОН группе; оксимирование в среде органического основания.

ЭКСПЕРИМЕНТ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. Разработанный нами общий подход к синтезу пиридиновых аналогов изофлавонов основан на реакции циклизации α -(2-пиридил)-2-гидроксиацетофенонов 1а–з. Последние были получены конденсацией 2-пиридилацетонитрилов и полифенолов в модифицированных условиях реакции Геша в эфире трехфтористого бора в токе сухого хлористого водорода (схема 1). Как было описано нами ранее [10, 15], в случае орцина в этих условиях образуется смесь двух изомерных кетонов 1а и 1б, которые удалось разделить дробной кристаллизацией последовательно из бензола и спирта. Два других изомерных кетона 1в и 1г [16] были получены из 2-метил- и 4-метилрезорцина соответственно. Используя в качестве фенольной компоненты резорцин и 4-алкилрезорцины, синтезировали кетоны-гомологи 1д [10] и 1е–з.

Строение соединений 1а–з подтверждено данными элементного анализа, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР и ИК-спектроскопии. Кетоны представляют собой высокоплавкие кристаллические вещества лимонно-желтого цвета, дающие окрашенный хелатный комплекс со спиртовым раствором хлорного железа. Зеленая окраска

этого комплекса и данные спектров ^1H и ^{13}C ЯМР позволили сделать вывод о том, что эти соединения склонны к кето-енольной таутомерии, хотя процент енольной формы незначителен (1ж — 6 %). Химические сдвиги углеродных атомов в определяющем фрагменте кетонов ($-\text{CO}-\text{CH}_2-$) лежат в области 197–206 и 37–47 м.д., а для енольной группировки ($-\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-$) — 182–188 и 70–88 м.д. В ИК-спектрах α -(2-пиридил)-2-гидроксиацетофенонов 1а–з имеются интенсивные характеристические полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям фенольного гидроксила ($3400-2700\text{ см}^{-1}$), карбонильной группы ($1640-1630\text{ см}^{-1}$) и скелетным колебаниям гетероциклического заместителя ($1600; 1480\text{ см}^{-1}$).

В качестве генерального метода для циклизации α -(2-пиридил)-2-гидроксиацетофенонов в 3-(2-пиридил)хромоны мы выбрали этилортоформиатный метод Венкатарамана (метод А) (схема 1). Пиридиновые аналоги природных изофлавонов, у которых отсутствуют заместители в положении 2 пиринового цик-

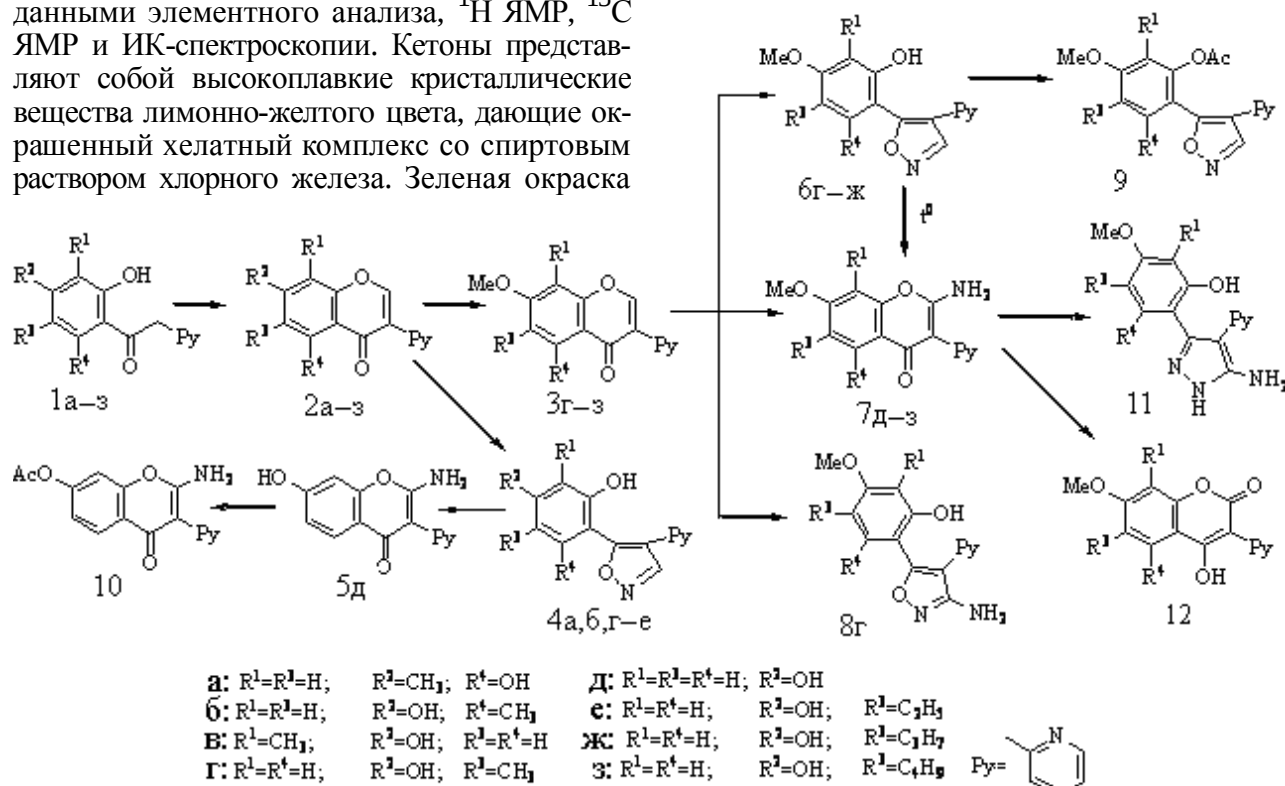


Схема 1.

ла, как было показано ранее [10] на примере соединений 2а,б,д, легко образуются в результате нагревания кетонов 1а,б,д с этилортоформиатом в пиридине в присутствии каталитических количеств пиперидина. Скорость образования изомерных соединений 2а–г неодинакова. Так, для получения 3-(2-пиридил)-5-гидрокси-7-метилхромона 2а достаточно нагревания реакционной смеси в течение 2–3 ч, в то время как изомерные 3-(2-пиридил)-7-гидроксихромоны 2б–г требуют более длительного кипячения (5–8 ч). Хромон 2а, содержащий гидроксильную группу в положении 5 хромонового ядра, образуется сразу в чистом виде. Соединения 2б–г целесообразно очищать через ацетильные производные. Этилортоформийным методом были также получены и члены гомологического ряда 3-(2-пиридил)-6-алкил-7-гидроксихромоны 2е–з.

Приняв во внимание результаты работ [17–19] и природу α -(2-пиридил)-2-гидроксиацетофенонов мы изучили условия циклизации 2,4-дигидроксиацетофенона 1д и 2,4-дигидрокси-5-алкилацетофенонов 1е,е–з в хромоны 2д [20], 2е,е–з под воздействием уксусно-муравьиного ангидрида (метод Б) (схема 1). В препаративном отношении этот метод прост и удобен, мягкие условия проведения данной циклизации позволяют исключить различные побочные процессы и получать с высокими выходами целевые соединения в хроматографически чистом виде, значительно сокращается и время циклизации (~1 ч) [21].

Хромоны 2г–з, полученные этими двумя альтернативными методами, идентичны, о чем свидетельствуют данные спектроскопии ^1H ЯМР и ИК, а также температуры плавления индивидуальных и смешанных образцов.

В спектрах ^1H ЯМР хромонов 2а–з, в отличие от исходных кетонов 1а–з, отсутствуют сигналы метиленового звена и группы 2-ОН. Кроме того, наличие в спектрах ^1H ЯМР этих соединений сигналов протонов 2-Н, а также отрицательная реакция со спиртовым раствором хлорного железа свидетельствуют о полноте превращения кетонов в соответствующие хромоны. Замыкание пиринового цикла отчетливо подтверждается батохромным смещением по-

лосы поглощения в УФ-спектрах на 15–60 нм по сравнению с исходными α -(2-пиридил)-2-гидроксиацетофенонами. Максимумы поглощения 3-(2-пиридил)хромонов лежат в области 275–340 нм. В ИК-спектрах хромонов полоса поглощения 5-ОН-группы, образующей внутримолекулярную водородную связь, обнаруживается с трудом, в то время как 7-ОН-группа всегда дает поглощение в виде уширенных одиночных полос в области $3700\text{--}3200\text{ см}^{-1}$. Полосы поглощения, характерные для ядер хромона, обнаруживаются в области $1620\text{--}1590\text{ см}^{-1}$, карбонильной группы — $1660\text{--}1640$ и пиридина — $1520\text{--}1470\text{ см}^{-1}$.

На основании спектров ^1H ЯМР пиридиновых аналогов изофлавонов можно сделать вывод о том, в какой из двух копланарных конформаций (*E* и *Z*) находятся эти соединения. В их молекулах происходит сильное несвязанное взаимодействие протона 3-Н ядра пиридина с карбонильным атомом кислорода, поскольку пространственные помехи между ядрами пиридина и хромона несущественны. Это взаимодействие вызывает парамагнитный сдвиг сигнала протона 3-Н пиридина. Протон 2-Н хромона также испытывает на себе влияние неподеленной электронной пары атома азота. Приняв во внимание величины химических сдвигов протонов 2-Н хромонового цикла и 3-Н пиридина можно заключить, что они находятся в копланарной конформации *E*.

Пиридиновые аналоги изофлавонов 2г–з легко метилируются по фенольному гидроксилу диметилсульфатом в присутствии поташа в ацетоновом растворе (схема 1).

3-(2-Пиридил)хромоны со свободным вторым положением пиринового цикла легко вступают в реакцию с гидроксиламином в среде органического основания (сухой пиридин), но протекает это взаимодействие весьма неоднозначно (схема 1). Так, реакция изомерных 3-(2-пиридил)хромонов 2а и 2б с гидроксиламином завершается образованием исключительно производных изоксазола 4а и 4б с высокими выходами. Такой результат реакции, вероятно, связан с некопланарностью пиридинового и бензольного ядер в молекулах полученных изоксазолов. Пиридиновое ядро не может

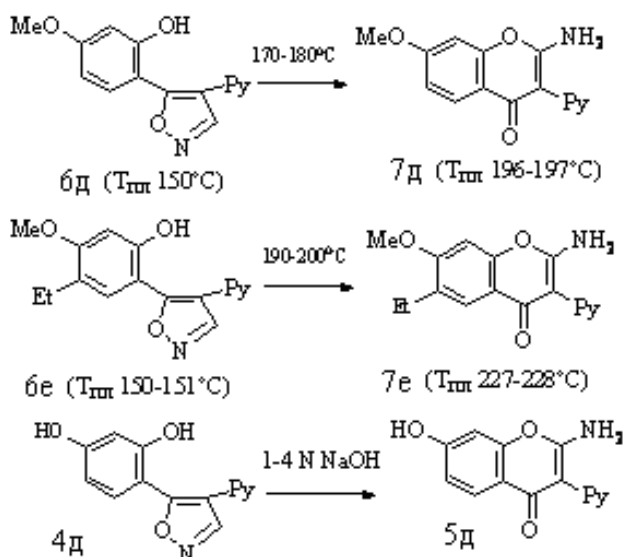
оказать активирующего влияния на протон 3-Н ядра изоксазола.

В случае 7-гидрокси-3-(2-пиридил)хромонов 2г-е и 7-метокси-3-(2-пиридил)хромонов 3г,д основными продуктами реакции оксимирования являются производные изоксазолов 4г-е и 6г,д, а соответствующие 2-аминохромоны образуются в незначительных количествах.

Реакция оксимирования 3-(2-пиридил)-7-метоксихромонов 3е и 3ж приводит к образованию смеси 5 продуктов, из которых методом препаративной хроматографии в тонком слое удалось получить в индивидуальном состоянии 2-аминохромоны 7е (выход 11 %) и 7ж (выход 9 %) и производные изоксазолов 6е (выход 34 %) и 6ж (выход 35 %).

В результате взаимодействия гидроксил-амина в сухом пиридине с 3-(2-пиридил)-6-бутил-7-метоксихромоном 3з образовалась смесь, состоящая из 5 продуктов, из которой с помощью препаративной тонкослойной хроматографии выделено 2-аминохромон 7з и 3-аминоизоксазол 8з с очень низкими выходами.

Найдено, что 2-амино-3-(2-пиридил)-7-метоксихромоны 7 могут быть получены термической изомеризацией (нагреванием их выше температуры плавления) соответствующих 4-(2-пиридил)-5-(2-гидроксифенил)изоксазолов 6. Именно таким путем были получены 2-аминохромоны 7д,е:



Изомеризация изоксазола 4д в 2-амино-3-(2-пиридил)-7-гидроксихромон 5д осуществлена действием 1–4 н. раствора едкого натрия (схема 2).

Строение продуктов реакции оксимирования пиридиновых аналогов изофлавонов подтверждено элементарным анализом и данными ^1H ЯМР, УФ и ИК-спектроскопии, а также некоторыми химическими превращениями. Протекание реакции в сторону получения 4-(2-пиридил)изоксазолов 4, 6 или 2-амино-3-(2-пиридил)хромонов 5, 7 можно установить на основании УФ-спектров. Раскрытие хромонового цикла и замыкание ядра изоксазола вызывает резкое изменение процесса поглощения: у изоксазолов остаются коротковолновые максимумы (как и у соответствующих хромонов), а затем наблюдается постепенное уменьшение интенсивности поглощения без заметных экстремумов. В то же время кривые поглощения 2-амино-3-(2-пиридил)хромонов 5, 7 напоминают по форме аналогичные кривые исходных 3-(2-пиридил)хромонов 2, 3 (три интенсивных максимума поглощения).

В ИК-спектрах 2-амино-3-(2-пиридил)хромонов 5, 7 наблюдаются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям $\text{C}=\text{O}$ группы в области $1645\text{--}1630\text{ см}^{-1}$ и две полосы поглощения в области $3220\text{--}3030$ и $3440\text{--}3240\text{ см}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям аминогруппы.

В спектрах ЯМР ^1H 2-амино-3-(2-пиридил)хромонов 7д-з, 5д,е наблюдается уширенный двухпротонный синглет при 9.6–9.8 м.д., исчезающий при добавлении D_2O . Он соответствует 2- NH_2 -группе, образующей внутримолекулярную водородную связь с атомом азота пиридинового фрагмента. Протон 5-Н хромонового цикла в спектрах ^1H ЯМР дает сигнал при 7.8–8.1 м.д., в случае изоксазольного строения (4, 6) этот сигнал попал бы в более сильное поле.

У соединений 5д,е, 7д-з в спектрах ЯМР ^1H наблюдается смещение сигнала протона 3-Н пиридинового цикла в слабое поле (8.9–9.0 м.д.), что можно объяснить фиксацией гетероцикла в одной плоскости с ядром хромона за счет образования внутримолекулярной водо-

родной связи между атомами азота пиридина и 2-NH₂-группой. Это приводит к тому, что протон 3-Н пиридинового цикла испытывает сильное несвязанное взаимодействие с атомом кислорода карбонильной группы, следствием чего является парамагнитный сдвиг этого сигнала по сравнению с соответствующими хромоном 2а-з и 3г-з, не замещенными по положению 2.

Строение 3-аминоизоксазола 8з подтверждено спектром ¹H ЯМР. Протоны аминогруппы в этом соединении, в отличие от 2-амино-3-(2-пиридил)хромонов 7д-з, поглощают при 6.3 м.д. и легко обмениваются с D₂O. Остальные протоны ароматического и гетероциклического заместителей находятся в области, характерной для поглощения 4-(2-пиридил)-5-арил-изоксазолов 4, 6.

В то время как производное изоксазола 6д легко ацилируется по 2-ОН-группе фенольного кольца при кипячении в уксусном ангидриде с образованием ацетильного производного 9, 2-амино-3-(2-пиридил)-7-метоксихромон 7д не удалось проацилировать по аминогруппе. 2-Амино-3-гетарил-7-ацетоксихромон 10 получен из 2-амино-3-(2-пиридил)-7-гидроксихромона 5д при обработке уксусным ангидридом в пиридине при комнатной температуре (схема 1).

2-Амино-3-(2-пиридил)-7-метоксихромон 7д при взаимодействии с гидразин-гидратом превращается в пиразол 11, который образует со спиртовым раствором хлорного железа комплекс сине-зеленого цвета. В спектре ЯМР ¹⁵N 5-аминопиразола 11 аминогруппа проявляется в форме триплета при 49.04 м.д. относительно аммиака (схема 1).

В результате длительного гидролиза соединения 7д в 2н. соляной кислоте образуется производное 4-гидроксикумарина 12 (схема 1). Образование кумариновой системы подтверждается данными анализа, спектрами УФ, ИК и ЯМР ¹H. Форма кривых поглощения в УФ-спектре этого соединения соответствует форме кривых поглощения 7-алкоксикумаринов [22], имеется интенсивный максимум поглощения в интервале 208–212 нм и длинноволновой интенсивный максимум при 340–365 нм. В отличие от хромонов производное кумари-

на поглощает при больших длинах волн и имеет большую интенсивность длинноволновой полосы. После гидролиза соединения 7д в его спектрах ЯМР ¹H и ИК исчезают сигналы, соответствующие 2-NH₂-группе, в то же время 4-гидроксигруппа соединения 12 может и не проявляться. Отсутствие в ИК-спектре 4-гидрокси-3-(2-пиридил)кумарина 12 полосы, соответствующей НО-группе, можно объяснить ее повышенной кислотностью, что приводит к образованию прочной внутримолекулярной водородной связи с атомом азота пиридинового ядра. Наличие 4-ОН-группы в соединении 12 подтверждается также растворимостью его без нагревания в 5 %-ном растворе едкого натра.

Течение реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. В качестве элюентов применяли смеси хлороформа и метанола, бензола и этанола (9:1). Спектры ЯМР на ядрах ¹H зарегистрированы на приборе Varian Mercury 400 относительно ТМС (внутренний стандарт), на ядрах ¹³C — на спектрометре Bruker CXP-200, а на ядрах ¹⁵N — на Bruker CXP-200 относительно нитрометана (высший стандарт). ИК-спектры определены в таблетках бромиды калия (Рус Unicam SP-3-300). УФ-спектры зарегистрированы на спектрофотометре Unicam SP 800 в 0.3·10⁻⁴ моль спиртовых растворах.

α-(2-Пиридил)ацетофеноны 1а-з получали по стандартной методике [10]. Кристаллизовали: 1а,б,д — водный этанол, 1в,е-з — этанол, 1г — пропанол.

2,4-Дигидрокси-6-метил-α-(2-пиридил)ацетофенон (1а). Выход 52 % (из смеси), т.пл. 181 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 2.30 (3H, с, CH₃-6), 4.41 (2H, с, CH₂), 6.09 (1H, с, Н-3), 6.21 (1H, с, Н-5), 7.13 (2H, м, Н-3', Н-5'), 7.63 (1H, уш. т, ³J = 8, Н-4'), 8.38 (1H, уш. д, ³J = 6, Н-6'), 9.65 (1H, с, ОН-6), 10.14 (1H, с, ОН-2).

Найдено, %: N 5.65. C₁₄H₁₃NO₃. Вычислено, %: N 5.76.

2,6-Дигидрокси-4-метил-α-(2-пиридил)ацетофенон (1б). Выход 11 % (из смеси), т.пл. 213 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 2.21 (3H, с, CH₃-4), 4.61 (2H, с, CH₂), 6.19 (2H, с, Н-3, Н-5), 7.15 (2H, м, Н-

3', Н-5'), 7.60 (1Н, уш. т, $^3J=8$, Н-4'), 8.33 (1Н, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 11.22 (2Н, с, ОН-2, ОН-4).

Найдено, %: N 5.82. $C_{14}H_{13}NO_3$. Вычислено, %: N 5.76.

2,4-Дигидрокси-3-метил- α -(2-пиридил)-ацетофенон (1в). Выход 48 %, т.пл. 188–190 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 1.97 (3Н, с, CH_3 -3), 4.45 (2Н, с, CH_2), 6.44 (1Н, с, Н-6), 7.80 (1Н, с, Н-5), 7.26 (2Н, м, Н-3', Н-5'), 7.72 (1Н, уш. т, $^3J=8$, Н-4'), 8.46 (1Н, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 10.57 (1Н, с, ОН-4), 12.88 (1Н, с, ОН-2).

Найдено, %: N 5.72. $C_{14}H_{13}NO_3$. Вычислено, %: N 5.76.

2,4-Дигидрокси-5-метил- α -(2-пиридил)-ацетофенон (1з). Выход 73 %, т.пл. 241 °С разл. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 2.10 (3Н, с, CH_3 -5), 4.51 (2Н, с, CH_2), 6.40 (1Н, с, Н-3), 7.33 (2Н, м, Н-3', Н-5'), 7.78 (2Н, м, Н-6, Н-4'), 8.64 (1Н, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 10.68 (1Н, с, ОН-4), 12.21 (1Н, с, ОН-2).

Найдено, %: N 5.78. $C_{14}H_{13}NO_3$. Вычислено, %: N 5.76.

2,4-Дигидрокси- α -(2-пиридил)ацетофенон (1д). Выход 85 %, т.пл. 185 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 4.57 (2Н, с, CH_2), 6.36 (1Н, д, $^4J=1.5$, Н-3), 6.46 (1Н, дд, $^3J=8$, $^4J=1.5$, Н-5), 7.34 (2Н, м, Н-3', Н-5'), 7.73 (1Н, уш. т, $^3J=8$, Н-4'), 7.93 (1Н, д, $^3J=8$, Н-6), 8.50 (1Н, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 10.62 (1Н, с, ОН-4), 12.49 (1Н, с, ОН-2).

Найдено, %: N 6.24. $C_{13}H_{11}NO_3$. Вычислено, %: N 6.11.

2,4-Дигидрокси-5-этил- α -(2-пиридил)ацетофенон (1е). Выход 69 %, т.пл. 190–191 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 1.14 (3Н, т, $^3J=8$, CH_3CH_2 -5); 2.55 (2Н, кв, $^3J=8$, CH_2CH_2 -5), 4.51 (2Н, с, CH_2), 6.40 (1Н, с, Н-3), 7.28 (2Н, м, Н-3', Н-5'), 7.77 (3Н, м, Н-6, Н-4'), 8.52 (1Н, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 10.65 (1Н, с, ОН-4), 12.40 (1Н, с, ОН-2).

Найдено, %: N 5.51. $C_{15}H_{15}NO_3$. Вычислено, %: N 5.44.

2,4-Дигидрокси-5-пропил- α -(2-пиридил)-ацетофенон (1ж). Выход 62 %, т.пл. 206 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 0.88 (3Н, т, $^3J=8$, $CH_3CH_2CH_2$ -5); 1.58 (2Н, м, $CH_2CH_2CH_2$ -5), 2.51 (2Н, т, $^3J=8$,

$CH_3CH_2CH_2$ -5), 4.51 (2Н, с, CH_2), 6.38 (1Н, с, Н-3), 7.73 (2Н, м, Н-6, Н-4'), 8.47 (1Н, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 10.57 (1Н, с, ОН-4), 12.31 (1Н, с, ОН-2).

Найдено, %: N 5.05. $C_{16}H_{17}NO_3$. Вычислено, %: N 5.16.

2,4-Дигидрокси-5-бутил- α -(2-пиридил)-ацетофенон (1з). Выход 60 %, т.пл. 206 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 0.91 (3Н, т, $^3J=7$, $CH_3(CH_2)_3CH_2$ -5); 1.45 (4Н, м, $CH_2(CH_2)_2CH_2$ -5), 2.57 (2Н, т, $^3J=7$, $CH_2(CH_2)_2CH_2$ -5), 4.44 (2Н, с, CH_2), 6.37 (1Н, с, Н-3), 7.24 (2Н, м, Н-3', Н-5'), 7.63 (1Н, с, Н-6), 7.68 (1Н, т, $^3J=8$, Н-4'), 8.45 (1Н, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 10.46 (1Н, с, ОН-4), 12.25 (1Н, с, ОН-2).

Найдено, %: N 5.04. $C_{17}H_{19}NO_3$. Вычислено, %: N 4.91.

3-(2-Пиридил)хромоны 2а–з получали по стандартной методике [10] (метод А).

3-(2-Пиридил)-7-гидроксихромоны 2в–з (метод Б). 1 ммоль кетона 1в–з растворяли при перемешивании в 1 мл уксусно-муравьиного ангидрида и прибавляли 5–6 ммоль формиата натрия. Затем нагревали при 80–100 °С в течение 0.5–1.5 ч. После охлаждения реакционной смеси осадок фильтровали и промывали холодным спиртом. Выходы количественные.

5-Гидрокси-7-метил-3-(2-пиридил)хромон (2а). Выход 87 % (метод А), т.пл. 156 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 2.46 (3Н, с, CH_3 -7), 6.66 (1Н, с, Н-6), 6.81 (1Н, с, Н-8), 7.36 (1Н, уш. т, $^3J=6$, Н-5'), 7.79 (1Н, уш. т, $^3J=8$, Н-4'), 8.13 (1Н, д, $^3J=8$, Н-3'), 8.67 (1Н, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 8.82 (1Н, с, Н-2), 12.75 (1Н, уш. с, ОН-5).

Найдено, %: N 5.41. $C_{15}H_{11}NO_3$. Вычислено, %: N 5.53.

7-Гидрокси-5-метил-3-(2-пиридил)хромон (2б). Выход 97 % (метод А), т.пл. 211 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 2.84 (3Н, с, CH_3 -5), 6.90 (2Н, с, Н-6, Н-8), 7.53 (1Н, уш. т, $^3J=6$, Н-5'), 7.82 (1Н, уш. т, $^3J=8$, Н-4'), 8.03 (1Н, д, $^3J=8$, Н-3'), 8.39 (1Н, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 8.87 (1Н, с, Н-2), 11.03 (1Н, уш. с, ОН-7).

Найдено, %: N 5.38. $C_{15}H_{11}NO_3$. Вычислено, %: N 5.53.

7-Гидрокси-8-метил-3-(2-пиридил)хро-

мон (2в). Выход 90 % (метод А), т.пл. 265–267 °С разл. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 2.39 (3H, с, CH₃-8), 6.99 (1H, д, 3J = 8, H-6), 7.30 (1H, уш. т, 3J = 6, H-5'), 7.85 (1H, д, 3J = 8, H-3'), 7.92 (1H, уш. т, 3J = 8, H-4'), 8.34 (1H, д, 3J = 8, H-5), 8.56 (1H, уш. д, 3J = 6, H-6'), 8.88 (1H, с, H-2), 10.49 (1H, уш. с, OH-7).

Найдено, %: N 5.62. C₁₅H₁₁NO₃. Вычислено, %: N 5.53.

7-Гидрокси-6-метил-3-(2-пиридил)хромон (2г). Выход 90 % (метод А), т.пл. 265 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 2.30 (3H, с, CH₃-6), 6.86 (1H, с, H-8), 7.28 (1H, уш. т, 3J = 6, H-5'), 7.68 (1H, уш. т, 3J = 8, H-4'), 7.77 (1H, с, H-5), 8.06 (1H, д, 3J = 8, H-3'), 8.45 (1H, уш. д, 3J = 6, H-6'), 8.64 (1H, с, H-2), 10.64 (1H, уш. с, OH-7).

Найдено, %: N 5.65. C₁₅H₁₁NO₃. Вычислено, %: N 5.53.

7-Гидрокси-3-(2-пиридил)хромон (2д). Выход 90 % (метод А), т.пл. 252 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 6.95 (1H, д, 4J = 1.5, H-8), 7.01 (1H, дд, 3J = 8, 4J = 1.5, H-6), 7.35 (1H, уш. т, 3J = 5, H-5'), 7.84 (1H, уш. т, 3J = 8, H-4'), 8.07 (1H, д, 3J = 8, H-5), 8.33 (1H, д, 3J = 8, H-3'), 8.62 (1H, уш. д, 3J = 5, H-6'), 8.87 (1H, с, H-2), 10.98 (1H, уш. с, OH-7).

Найдено, %: N 5.68. C₁₄H₉NO₃. Вычислено, %: N 5.86.

7-Гидрокси-6-этил-3-(2-пиридил)хромон (2е). Выход 98 % (метод Б), т.пл. 214–215 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.22 (3H, т, 3J = 7, CH₃CH₂-6); 2.69 (2H, кв, 3J = 7, CH₃CH₂-6), 6.95 (1H, с, H-8), 7.36 (1H, уш. т, 3J = 6, H-5'), 7.84 (1H, уш. т, 3J = 8, H-4'), 7.87 (1H, с, H-5), 8.35 (1H, д, 3J = 8, H-3'), 8.64 (1H, уш. д, 3J = 6, H-6'), 8.83 (1H, с, H-2), 10.90 (1H, уш. с, OH-7).

Найдено, %: C 72.02; H 4.95; N 5.32. C₁₆H₁₃NO₃. Вычислено, %: C 71.90; H 4.90; N 5.24.

7-Гидрокси-6-пропил-3-(2-пиридил)хромон (2ж). Выход 93 % (метод Б), т.пл. 223 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 0.96 (3H, т, 3J = 7, CH₃CH₂CH₂-6); 1.67 (2H, м, CH₃CH₂CH₂-6), 2.65 (2H, т, 3J = 7.5, CH₃CH₂CH₂-6), 6.91 (1H, с, H-8), 7.29 (1H, уш. т, 3J = 6, H-5'), 7.78 (1H, уш. т, 3J = 8, H-4'),

7.80 (1H, с, H-5), 8.28 (1H, д, 3J = 8, H-3'), 8.54 (1H, уш. д, 3J = 6, H-6'), 8.74 (1H, с, H-2), 10.74 (1H, уш. с, OH-7).

Найдено, %: C 72.69; H 5.36; N 5.12. C₁₇H₁₅NO₃. Вычислено, %: C 72.58; H 5.38; N 4.98.

7-Гидрокси-6-бутил-3-(2-пиридил)хромон (2з). Выход 98 % (метод Б), т.пл. 167–168 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 0.97 (3H, т, 3J = 7, CH₃(CH₂)₂CH₂-6); 1.58 (4H, м, CH₃(CH₂)₂CH₂-6), 2.73 (2H, т, 3J = 7, CH₃(CH₂)₂CH₂-6), 6.99 (1H, с, H-8), 7.41 (1H, уш. т, 3J = 6, H-5'), 7.87 (2H, м, H-5, H-4'), 8.38 (1H, д, 3J = 8, H-3'), 8.65 (1H, уш. д, 3J = 6, H-6'), 8.86 (1H, с, H-2), 10.81 (1H, уш. с, OH-7).

Найдено, %: C 73.33; H 5.91; N 4.78. C₁₈H₁₇NO₃. Вычислено, %: C 73.20; H 5.80; N 4.74.

3-(2-Пиридил)-7-метоксихромоны 3г–з получали по стандартной методике [10], кристаллизовали из этанола.

7-Метокси-6-метил-3-(2-пиридил)хромон (3г). Выход 88 %, т.пл. 160 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 2.35 (3H, с, CH₃-6), 3.98 (3H, с, CH₃O-7), 6.77 (1H, с, H-8), 7.28 (1H, уш. т, 3J = 6, H-5'), 7.64 (1H, уш. т, 3J = 8, H-4'), 7.91 (1H, с, H-5), 8.08 (1H, д, 3J = 8, H-3'), 8.44 (1H, уш. д, 3J = 6, H-6'), 8.61 (1H, с, H-2).

Найдено, %: N 5.20. C₁₆H₁₃NO₃. Вычислено, %: N 5.24.

7-Метокси-3-(2-пиридил)хромон (3д). Выход 90 %, т.пл. 126 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 3.83 (3H, с, CH₃O-7), 6.85 (1H, д, 4J = 1.5, H-8), 6.94 (1H, дд, 3J = 8, 4J = 1.5, H-6), 7.33 (1H, уш. т, 3J = 5, H-5'), 7.85 (1H, уш. т, 3J = 8, H-4'), 8.15 (1H, д, 3J = 8, H-5), 8.31 (1H, д, 3J = 8, H-3'), 8.59 (1H, уш. д, 3J = 5, H-6'), 8.70 (1H, с, H-2).

Найдено, %: N 5.37. C₁₅H₁₁NO₃. Вычислено, %: N 5.53.

7-Метокси-6-этил-3-(2-пиридил)хромон (3е). Выход 64 %, т.пл. 141–142 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.26 (3H, т, 3J = 7, CH₃CH₂-6); 2.72 (2H, кв, 3J = 7, CH₃CH₂-6), 3.93 (3H, с, CH₃O-7), 6.76 (1H, с, H-8), 7.14 (1H, уш. т, 3J = 6, H-5'), 7.66 (1H, уш. т, 3J = 8, H-4'), 7.99 (1H, с, H-5), 8.31 (1H, д, 3J = 8, H-3'), 8.37 (1H, уш. д, 3J = 6, H-6'), 8.70 (1H, с, H-2).

Найдено, % N 4.90. $C_{17}H_{15}NO_3$. Вычислено, %: N 4.98.

7-Метокси-6-пропил-3-(2-пиридил)хромон (3ж). Выход 88 %, т.пл. 114–115 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 0.98 (3H, т, $^3J=7$, $\underline{CH_3CH_2CH_2-6}$); 1.71 (2H, м, $\underline{CH_3CH_2CH_2-6}$), 2.72 (2H, т, $^3J=7.5$, $\underline{CH_3CH_2CH_2-6}$), 3.91 (3H, с, CH_3O-7), 6.83 (1H, с, Н-8), 7.26 (1H, уш. т, $^3J=6$, Н-5'), 7.77 (1H, уш. т, $^3J=8$, Н-4'), 8.04 (1H, с, Н-5), 8.46 (1H, д, $^3J=8$, Н-3'), 8.59 (1H, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 8.78 (1H, с, Н-2).

Найдено, %: N 4.91. $C_{18}H_{17}NO_3$. Вычислено, %: N 4.74.

7-Метокси-6-бутил-3-(2-пиридил)хромон (3з). Выход 78 %, т.пл. 82–84 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 0.98 (3H, т, $^3J=7$, $\underline{CH_3(CH_2)_2CH_2-6}$); 1.56 (4H, м, $\underline{CH_3(CH_2)_2CH_2-6}$), 2.74 (2H, т, $^3J=7$, $\underline{CH_3(CH_2)_2CH_2-6}$), 3.91 (3H, с, CH_3O-7), 6.81 (1H, с, Н-8), 7.25 (1H, уш. т, $^3J=6$, Н-5'), 7.75 (1H, с, Н-4'), 8.03 (1H, с, Н-5), 8.49 (1H, д, $^3J=8$, Н-3'), 8.62 (1H, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 8.76 (1H, с, Н-2).

Найдено, %: N 4.45. $C_{19}H_{19}NO_3$. Вычислено, %: N 4.53.

4-(2-Пиридил)-5-(2-гидроксифенил)изоксазолы 4а,б,г–е, 6г,д. Смесь 2 ммоль соответствующего 3-(2-пиридил)хромона 2а,б,г–е и 3 гд и 6 ммоль солянокислого гидроксиламина в 10 мл сухого пиридина нагревали при 110–115 °С 1–3 ч и вносили горячий раствор в 150 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали и кристаллизовали из водного спирта.

4-(2-Пиридил)-5-(2,6-дигидрокси-4-метилфенил)изоксазол (4а). Выход 62 %, т.пл. 223 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 2.31 (3H, с, CH_3-4), 6.43 (2H, с, Н-3, Н-5), 7.34 (2H, м, Н-3', Н-5'), 7.78 (1H, уш. т, $^3J=8$, Н-4'), 8.53 (1H, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 9.12 (1H, с, Н-3 изоксазола), 9.78 (2H, с, ОН-2, ОН-4).

Найдено, %: N 10.42. $C_{15}H_{12}N_2O_3$. Вычислено, %: N 10.44.

4-(2-Пиридил)-5-(2,4-дигидрокси-6-метилфенил)изоксазол (4б). Выход 92 %, т.пл. 179 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 1.98 (3H, с, CH_3-6), 6.37 (2H, с, Н-3, Н-5), 7.22 (2H, м, Н-3', Н-5'), 7.71 (1H, уш. т, $^3J=8$, Н-4'), 8.60 (1H, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 9.14

(1H, с, Н-3 изоксазола), 9.78 (1H, с, ОН-4), 9.82 (1H, с, ОН-2).

Найдено, %: N 10.54. $C_{15}H_{12}N_2O_3$. Вычислено, %: N 10.44.

4-(2-Пиридил)-5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)изоксазол (4г). Выход 95 %, т.пл. 212–214 °С разл. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 2.17 (3H, с, CH_3-5), 6.68 (1H, с, Н-3), 7.44 (2H, м, Н-3', Н-5'), 7.80 (2H, м, Н-6, Н-4'), 8.63 (1H, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 9.07 (1H, с, Н-3 изоксазола), 9.92 (1H, с, ОН-4), 10.11 (1H, с, ОН-2).

Найдено, %: N 10.52. $C_{15}H_{12}N_2O_3$. Вычислено, %: N 10.44.

4-(2-Пиридил)-5-(2,4-дигидроксифенил)изоксазол (4д). Выход 70 %, т.пл. 265 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 6.43 (1H, дд, $^3J=8.5$, $^4J=2$, Н-5), 6.50 (1H, д, $^4J=2$, Н-3), 7.27 (3H, м, Н-6, Н-3', Н-5'), 7.73 (1H, уш. т, $^3J=8$, Н-4'), 8.58 (1H, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 9.05 (1H, с, Н-3 изоксазола), 10.04 (1H, с, ОН-4), 10.38 (1H, с, ОН-2).

Найдено, %: N 11.23. $C_{14}H_{10}N_2O_3$. Вычислено, %: N 11.02.

4-(2-Пиридил)-5-(2,4-дигидрокси-5-этилфенил)изоксазол (4е). Выход 73 %, т.пл. 213–215 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 1.13 (3H, т, $^3J=7.5$, $\underline{CH_3CH_2-5}$); 2.48 (2H, кв, $^3J=7.5$, $\underline{CH_3CH_2-5}$), 6.47 (1H, с, Н-3), 7.02 (1H, с, Н-6), 7.22 (1H, уш. т, $^3J=6$, Н-5'), 7.34 (1H, д, $^3J=8$, Н-3'), 7.69 (2H, м, Н-5, Н-4'), 8.54 (1H, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 8.87 (1H, с, Н-3 изоксазола), 9.62 (1H, с, ОН-4), 10.04 (1H, с, ОН-2).

Найдено, %: N 9.87. $C_{16}H_{14}N_2O_3$. Вычислено, %: N 9.93.

4-(2-Пиридил)-5-(2-гидрокси-4-метокси-5-метилфенил)изоксазол (6г). Выход 83 %, т.пл. 145 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 2.22 (3H, с, CH_3-5), 3.94 (3H, с, CH_3O-4), 6.71 (1H, с, Н-3), 7.38 (1H, уш. т, $^3J=6$, Н-5'), 7.85 (1H, уш. т, $^3J=8$, Н-4'), 7.25 (1H, с, Н-5), 7.65 (1H, д, $^3J=8$, Н-3'), 8.56 (1H, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 9.13 (1H, с, Н-3 изоксазола), 10.43 (1H, с, ОН-2).

Найдено, %: N 10.10. $C_{16}H_{14}N_2O_3$. Вычислено, %: N 9.93.

4-(2-Пиридил)-5-(2-гидрокси-4-метокси-

фенил)изоксазол (6д). Выход 73 %, т.пл. 145 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 3.95 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}-4$), 6.49 (1H, д, $^3J=2$, H-3), 6.53 (1H, дд, $^3J=8$, $^4J=2$, H-5), 7.29 (3H, м, H-6, H-3', H-5'), 7.74 (1H, уш. т, $^3J=8$, H-4'), 8.56 (1H, уш. д, $^3J=6$, H-6'), 9.09 (1H, с, H-3 изоксазола), 10.41 (1H, с, OH-2).

Найдено, %: N 10.61. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: N 10.44.

4-(2-Пиридил)-5-(2-гидрокси-4-метокси-5-алкилфенил)изоксазолы (6е,ж) и 2-амино-3-(2-пиридил)-6-алкил-7-метоксихромоны (7е,ж). Смесь 2 ммоль соответствующего 3-(2-пиридил)-хромона 3е и 3ж и 6 ммоль солянокислого гидроксиламина в 10 мл сухого пиридина нагревали при 110–115 °С 1–3 ч и вносили горячий раствор в 150 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, кристаллизовали из водного спирта и получали смесь продуктов. После хроматографирования на пластинках силикагеля с толщиной слоя 1 мм в смеси бензола и этанола (9:1) получали из 3е соединения 6е и 7е, из 3ж — 6ж и 7ж.

4-(2-Пиридил)-5-(2-гидрокси-4-метокси-5-этилфенил)изоксазол (6е). Выход 34 % (из смеси), т.пл. 150–151 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.11 (3H, т, $^3J=7.5$, CH_3CH_2-6); 2.53 (2H, кв, $^3J=7.5$, CH_3CH_2-6), 3.85 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}-4$), 6.63 (1H, с, H-3), 7.19 (1H, с, H-6), 7.31 (1H, уш. т, $^3J=6$, H-5'), 7.58 (1H, д, $^3J=8$, H-3'), 7.91 (1H, уш. т, $^3J=8$, H-4'), 8.61 (1H, уш. д, $^3J=6$, H-6'), 9.10 (1H, с, H-3 изоксазола), 10.48 (1H, с, OH-2).

Найдено, %: N 9.53. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: N 9.46.

2-Амино-3-(2-пиридил)-6-этил-7-метоксихромон (7е). Выход 11 % (из смеси), т.пл. 227–228 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.22 (3H, т, $^3J=7$, CH_3CH_2-6); 2.64 (2H, кв, $^3J=7$, CH_3CH_2-6), 3.91 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}-7$), 6.79 (1H, с, H-8), 7.12 (1H, уш. т, $^3J=6$, H-5'), 7.74 (1H, уш. т, $^3J=8$, H-4'), 7.78 (1H, с, H-5), 8.50 (1H, д, $^3J=8$, H-3'), 8.94 (1H, уш. д, $^3J=6$, H-6'), 9.70 (2H, с, NH_2-2).

Найдено, %: C 68.98; H 5.34; N 9.38. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 68.90; H 5.44; N 9.46.

4-(2-Пиридил)-5-(2-гидрокси-4-метокси-5-пропилфенил)изоксазол (6ж). Выход 35 %

(из смеси), т.пл. 135–136 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 0.91 (3H, т, $^3J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-5$); 1.58 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-5$, 2.57 (2H, т, $^3J=7.5$, $\text{CH}_3\text{C}-\text{H}_2\text{CH}_2-5$), 3.85 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}-4$), 6.64 (1H, с, H-3), 7.32 (1H, уш. т, $^3J=6$, H-5'), 7.92 (1H, уш. т, $^3J=8$, H-4'), 7.15 (1H, с, H-6), 7.58 (1H, д, $^3J=8$, H-3'), 8.62 (1H, уш. д, $^3J=6$, H-6'), 9.06 (1H, с, H-3 изоксазола), 10.50 (1H, с, OH-2).

Найдено, %: N 9.12. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: N 9.03.

2-Амино-3-(2-пиридил)-6-пропил-7-метоксихромон (7ж). Выход 9 % (из смеси), т.пл. 191–192 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 0.98 (3H, т, $^3J=7$, $\text{CH}_3\text{C}-\text{H}_2\text{CH}_2-6$); 1.67 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-6$), 2.64 (2H, т, $^3J=7.5$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-6$), 3.95 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}-7$), 6.88 (1H, с, H-8), 7.20 (1H, уш. т, $^3J=6$, H-5'), 7.74 (1H, уш. т, $^3J=8$, H-4'), 7.78 (1H, с, H-5), 8.58 (1H, д, $^3J=8$, H-3'), 8.97 (1H, уш. д, $^3J=6$, H-6'), 9.65 (2H, с, NH_2-2).

Найдено, %: C 70.01; H 6.02; N 9.24. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 69.66; H 5.85; N 9.03.

2-Амино-3-(2-пиридил)-6-бутил-7-метоксихромон 7з и 3-амино-4-(2-пиридил)-5-(2-гидрокси-4-метокси-5-бутилфенил)-изоксазол (8з). Смесь 3,03 г (10 ммоль) хромона 3з и 2,08 г (30 ммоль) солянокислого гидроксиламина в 15 мл сухого пиридина нагревали при 110–115 °С 6 ч. Разбавляли водой, отфильтровывали осадок (2.15 г) кристаллизовали из водного спирта и получали 1.01 г (~31 %) смеси продуктов. После хроматографирования на пластинках силикагеля с толщиной слоя 1 мм в смеси бензола и этанола (9:1) получали 0.25 г (7.7 %) соединения 7з и 0.28 г (8.3 %) соединения 8з.

2-Амино-3-(2-пиридил)-6-бутил-7-метоксихромон (7з). Выход 7.7 % (из смеси), т.пл. 174–175 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 0.91 (3H, т, $^3J=7$, $\text{CH}_3(\text{C}-\text{H}_2)_2\text{CH}_2-6$); 1.33 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-6$), 1.55 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-6$), 2.62 (2H, т, $^3J=7$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-6$), 3.91 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}-7$), 6.85 (1H, с, H-8), 7.18 (1H, уш. т, $^3J=6$, H-5'), 7.80 (1H, с, H-4'), 7.80 (1H, с, H-5), 8.55 (1H, д, $^3J=8$, H-3'), 8.95 (1H, уш. д, $^3J=6$, H-6'), 9.64 (2H, с, NH_2-2).

Найдено, %: С 70.24; Н 6.34; N 8.80. $C_{19}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: С 70.35; Н 6.22; N 8.63.

3-Амино-4-(2-пиридил)-5-(2-гидрокси-4-метокси-5-бутилфенил)изоксазол (8з). Выход 8.3 % (из смеси), т.пл. 201–202 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 0.87 (3H, т, $^3J=7$, $CH_3(CH_2)_2CH_2-5$); 1.27 (2H, м, $CH_3CH_2CH_2CH_2-5$), 1.47 (2H, м, $CH_3CH_2CH_2CH_2-5$), 2.50 (2H, т, $^3J=7.5$, $CH_3(CH_2)_2CH_2-5$), 3.80 (3H, с, CH_3O-4), 6.57 (1H, с, Н-8), 7.22 (2H, м, Н-3', Н-5'), 7.67 (1H, уш. т, $^3J=8$, Н-4'), 8.57 (1H, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 7.06 (1H, с, Н-5), 6.34 (2H, с, NH_2-3 изоксазола), 10.50 (1H, с, ОН-2).

Найдено, %: N 12.3. $C_{19}H_{21}N_2O_3$. Вычислено, %: N 12.4.

2-Амино-3-(2-пиридил)-7-метоксисхромон (7д,е). На масляной бане нагревали 0.27 г (1 ммоль) изоксазола бд при 170–180 °С в течение 30 мин. Вещество расплавлялось и затем постепенно затвердевало. Полученный продукт термической изомеризации (7д) кристаллизовали из изопропилового спирта. 7е получен аналогично исходя из изоксазола бе термической изомеризацией при температуре 190–200 °С (выход 92 %).

2-Амино-3-(2-пиридил)-7-метоксисхромон (7д). Выход 96 %, т.пл. 196–197 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 3.87 (3H, с, CH_3O-7), 6.91 (1H, д, $^4J=1.5$, Н-8), 6.98 (1H, дд, $^3J=8$, $^4J=1.5$, Н-6), 7.18 (1H, уш. т, $^3J=5$, Н-5'), 7.79 (1H, уш. т, $^3J=8$, Н-4'), 7.96 (1H, д, $^3J=8$, Н-5), 8.53 (1H, д, $^3J=8$, Н-3'), 8.89 (1H, уш. д, $^3J=5$, Н-6'), 9.70 (2H, с, NH_2-2).

Найдено, %: N 10.67. $C_{15}H_{12}N_2O_3$. Вычислено, %: N 10.44.

2-Амино-3-(2-пиридил)-7-гидроксисхромон (5д). К раствору 0.54 г (2 ммоль) изоксазола 4д в 20 мл изопропилового спирта прибавляли 1 мл (4 ммоль) 4 н. раствора едкого натра и кипятили 2 ч. Реакционную смесь разбавляли 20 мл воды и нейтрализовали до pH 7 разбавленной соляной кислотой. Выделившийся осадок отфильтровывали и кристаллизовали из спирта. Выход 72 %, т.пл. 278–279 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 6.81 (1H, д, $^4J=2$, Н-8), 6.92 (1H, дд,

$^3J=8$, $^4J=2$, Н-6), 7.23 (1H, уш. т, $^3J=5$, Н-5'), 7.88 (1H, уш. т, $^3J=8$, Н-4'), 7.96 (1H, д, $^3J=8$, Н-5), 8.62 (1H, д, $^3J=8$, Н-3'), 8.98 (1H, уш. д, $^3J=5$, Н-6'), 9.71 (2H, с, NH_2-2), 10.58 (1H, уш. с, ОН-7).

Найдено, %: N 11.15. $C_{14}H_{10}N_2O_3$. Вычислено, %: N 11.02.

4-(2-Пиридил)-5-(2-ацетокси-4-метоксифенил)изоксазол (9). Смесь (1 ммоль) изоксазола бд в 3 мл уксусного ангидрида кипятили 1 ч, реакционную массу выливали в смесь тонкоизмельченного льда и воды (100 мл), выпавшее масло при растирании последнего затвердевало. Полученный осадок отфильтровывали, промывали охлажденной водой и кристаллизовали из спирта. Выход 74 %, т.пл. 82–83 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 2.34 (3H, с, CH_3COO-2), 3.98 (3H, с, CH_3O-4), 6.87 (1H, д, $^4J=2$, Н-3), 6.93 (1H, дд, $^3J=8$, $^4J=2$, Н-5), 7.31 (3H, м, Н-6, Н-3', Н-5'), 7.77 (1H, уш. т, $^3J=8$, Н-4'), 8.58 (1H, уш. д, $^3J=6$, Н-6'), 9.13 (1H, с, Н-3 изоксазола).

Найдено, %: N 9.21. $C_{17}H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: N 9.03.

2-Амино-3-(2-пиридил)-7-ацетоксисхромон (10). К раствору 1 ммоль 2-амино-3-(2-пиридил)-7-гидроксисхромона 5д в 1.5 мл сухого пиридина прибавляли 0.36 мл (4 ммоль) уксусного ангидрида, оставляли реакционную смесь на сутки при комнатной температуре. Затем отфильтровывали выпавший осадок, промывали холодным спиртом и кристаллизовали из бензола. Выход 78 %, т.пл. 197–198 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 2.32 (3H, с, CH_3COO-7), 7.18 (1H, д, $^4J=2$, Н-8), 7.11 (2H, м, Н-6, Н-5'), 7.74 (1H, уш. т, $^3J=8$, Н-4'), 8.01 (1H, д, $^3J=8$, Н-5), 8.48 (1H, д, $^3J=8$, Н-3'), 8.87 (1H, уш. д, $^3J=5$, Н-6'), 9.77 (2H, с, NH_2-2).

Найдено, %: N 9.58. $C_{16}H_{12}N_2O_4$. Вычислено, %: N 9.46.

3-(2-Гидрокси-4-метоксифенил)-4-(2-пиридил)-5-аминопиразол (11). Смесь 0.27 г (1 ммоль) 2-аминохромона 7д и 6 мл (12 ммоль) 2 н. спиртового раствора гидразингидрата в 20 мл спирта кипятили 2 ч, нейтрализовали, растворитель упаривали, полученный остаток

кристаллизовали из водного спирта. Выход 71 %, т.пл. 97–99 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 3.96 (3H, с, CH₃O-4), 6.51 (1H, д, $^4J=2$, H-3), 6.56 (1H, дд, $^3J=8$, $^4J=2$, H-5), 7.18 (1H, д, $^3J=8$, H-6), 7.31 (2H, м, H-3', H-5'), 7.78 (1H, уш. т, $^3J=8$, H-4'), 8.62 (1H, уш. д, $^3J=6$, H-6'), 6.38 (1H, с, NH₂-3 изоксазола), 10.35 (1H, с, OH-2).

Найдено, %: N 19.65. C₁₅H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: N 19.85.

3-(2-Пиридил)-4-гидрокси-7-метоксикумарин (12). К раствору 0.27 г (1 ммоль) 2-аминохромона 7д в 10 мл спирта прибавляли 5 мл 2 н. соляной кислоты и длительное время кипятили реакционную смесь (ТСХ-контроль). Выпавший осадок отфильтровывали и кристаллизовали из водного ДМФА. Выход 75 %, т.пл. 290–291 °С. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 3.89 (3H, с, CH₃O-7), 6.98 (1H, д, $^4J=2$, H-8), 7.01 (1H, дд, $^3J=8.5$, $^4J=2$, H-6), 7.34 (1H, уш. т, $^3J=5$, H-5'), 7.79 (1H, уш. т, $^3J=8$, H-4'), 8.08 (1H, д, $^3J=8.5$, H-5), 8.28 (1H, д, $^3J=8$, H-3'), 8.61 (1H, уш. д, $^3J=5$, H-6'), 9.87 (1H, с, OH-4).

Найдено, %: N 5.00. C₁₅H₁₁NO₄. Вычислено, %: N 5.20.

Полученные пиридиновые аналоги природных изофлавонов были исследованы на гипополипидемическую активность. Исследование биологической активности проводилось в дозах 200 мг/кг веса животного при внутривентральном введении на белых крысах линии Вистар. Для оценки гипополипидемического действия была использована методика гиперлипидемии, вызванной внутривентральным введением тритона WR 1339 в дозе 225 мг/кг. В качестве эталона для сравнения были испытаны официальные препараты "Цетамифен" и "Полиспонин" в дозах 200 мг/кг веса животного. У всех животных исследовалась сыворотка крови на содержание холестерина и триглицеридов.

В результате проведенных испытаний было выявлено, что введение животным 3-(2-пиридил)хромонс тормозит развитие гиперлипидемии. Из всех испытанных соединений наиболее выраженное гипополипидемическое действие по холестеринемическому (ХС) и триглицеридному (ТГ) показателям проявилось у 3-(2-пири-

дил)-6-пропил-7-гидроксихромона (уровень снижения ХС — 39.3, ТГ — 44.5 %), что превосходит аналогичное действие антиатеросклеротических препаратов цетамифена и полиспонина. Высокий уровень снижения триглицеридов (46.3 %) характерен для 3-(2-пиридил)-6-метил-7-метоксихромона. Все изученные 3-(2-пиридил)хромонс мало токсичны, их LD₅₀ составляет 2000–4000 мг/кг.

Следует отметить, что некоторые из изученных 3-(2-пиридил)хромонс обладают не одним, а несколькими видами биологического действия: например, 3-(2-пиридил)-7-гидроксихромон — четко выраженным гипополипидемическим действием и высокой активностью и фунгистатическими активностями.

ВЫВОДЫ. Таким образом, проведенное исследование существенно расширило арсенал известных на настоящий момент биоперспективных пиридиновых аналогов изофлавонов. Изучение биологической активности синтезированных рядов 3-(2-пиридил)хромонс позволяет рассматривать последние как перспективные действующие вещества для создания фармакологических препаратов. В синтетическом плане 3-(2-пиридил)хромонс являются также удобными синтонами для получения производных 4-(2-пиридил)-5-(2-гидроксифенил)изоксазолов и 2-амино-3-(2-пиридил)хромонс, недоступных для получения другими методами синтеза.

СИНТЕЗ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ В РЯДУ ПІРИДИНОВИХ АНАЛОГІВ ІЗОФЛАВОНІВ

В.П.Хиля, Н.В.Горбуленко*

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64, Київ, 01601, Україна

* e-mail: n_gorbulyenko@ukr.net

На основі α -(2-піридил)-2-гідроксиацетофенонів синтезовано ізомерний та гомологічний ряди піридинових аналогів ізофлавонів. Вивчено реакції алкілювання та оксимування в середовищі органічної основи синтезованих 3-(2-піридил)хромонів. Встановлено, що реакція оксимування відбувається неоднозначно. Продукти реакції ідентифіковані як 4-(2-піридил)ізоксазоли, 2-аміно-3-(2-піридил)хромонс, 3-аміно-4-(2-піридил)-5-арилізоксазол. До-

сліджено шляхи ізомеризації 4-(2-піридил)ізоксазолів у 2-аміно-3-(2-піридил)хромони.

К л ю ч о в і с л о в а: 3-(2-піридил)хромони, реакція оксимування, 4-(2-піридил)ізоксазоли, 2-аміно-3-(2-піридил)хромони, реакція ізомеризації.

SYNTHESIS AND TRANSFORMATION AMONG PYRIDINE ANALOGS OF ISOFLAVONES

V.P. Khilya, N.V. Gorbulyenko*

Kyiv National Taras Shevchenko University,
64 Volodymyrska Str., Kyiv, 01601, Ukraine
* e-mail: n_gorbulyenko@ukr.net

Isomeric and homologous series of pyridine analogs of isoflavones were synthesized on the basis of α -(2-pyridyl)-2-hydroxyacetophenones. The reactions of alkylation and oximation in the organic base medium of the obtained 3-(2-pyridyl) chromones were studied. It was found that the oximation reaction is ambiguous. The isolated compounds were identified as 4-(2-pyridyl)isoxazoles, 2-amino-3-(2-pyridyl) chromones, 3-amino-4-(2-pyridyl)-5-arylisoazole. Isomerization pathways of 4-(2-pyridyl)isoxazoles into 2-amino-3-(2-pyridyl)chromones were found.

К е у w o r d s: 3-(2-pyridyl)chromones, oximation reaction, 4-(2-pyridyl)isoxazole, 2-amino-3-(2-pyridyl)chromones, isomerization reaction.

ЛІТЕРАТУРА

1. Максютин Н.П., Комиссаренко Н.Ф., Прокопенко А.П. и др. Растительные лекарственные средства / Под ред. Н.П.Максютин. -Киев: "Здоровье", 1985. С. 7–8.
2. Казаков А.Л., Хиля В.П., Межеріцкий В.В., Литкей Ю. Природные и модифицированные изофлавоноиды. -Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского ун-та, 1985.
3. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. -Москва: Медицина, 1994. -Т. 1–2.
4. Pelter A., Ward R.S., Whaley J.L. A facile Synthesis of 2-Substituted Isoflavones for Immunoassay: Assembly of the isoflavonoid Skeleton by Means of a Novel Cyclization Reaction // Synthesis. -1998. -P. 1793–1802.
5. Al-Maharik N., Mutikainen I., Wahala K. An expedient Synthesis of 2-(ω -Carboxyalkyl)polyhydroxyisoflavones // Ibid. -2000. -№ 3. -P. 411–416.
6. Общая органическая химия / Под ред. Д.Бартона и У.Д.Оллиса. Азотсодержащие гетероциклы. -М.: Химия, 1985. -Т. 8. -С. 104.
7. Schmutz J., Hirt R., Kunzle F. et al. Synthese von

- basisch substituierten Chromonen // Helv. chim. acta. -1953. -36. -P. 620–626.
8. Koo J. New Classes of Active Central Nervous System Depressing and Stimulating Agents // J. Org. Chem. -1961. -26. -P. 635–636.
9. Pat. 633436 (Belgique). 3-Pyridylchromones / William W., Bencze L. -Publ. 1963.
10. Хиля В.П., Купчевская И.П., Салихова А.И. и др. Химия гетероаналогов изофлавонов. VI: Синтез и свойства пиридиновых аналогов изофлавонов // Химия гетероцикл. соединений. -1977. -№ 9. -С. 1180–1185.
11. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Жирова Т.И. и др. Синтез и биологическая активность фурановых, пиридиновых и бензимидазольных аналогов изофлавонов // Хим. фарм. журн. -1980. -XIV. -С. 24–32.
12. Pat. 9408826 (US). Isoflavone anti-viral compounds / Kineta, Inc; Jadonato S.P., Bedard K.M. -Publ. 2016.
13. Pat. WO 2016/73947. Anti-viral compounds, pharmaceutical compositions, and methods of use thereof / Kineta, Inc; Jadonato S.P., Bedard K.M., Fowler K.W., Kaiser S. - Publ. 2016.
14. Klier L., Bresser T., Nigst T.A. et al. Selective Zincation of Chromones, Quinolones and Thiochromones: Application to the Preparation of natural Flavones and Isoflavones // J. Amer. Chem. Soc. -2012. -134, № 33. -P. 13584–13587.
15. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Жирова Т.И., Купчевская И.П. Гетероциклические производные *o*-оксиацетофенона // Укр. хим. журн. -1978. -44, № 10. -С. 1081–1087.
16. Купчевская И.П., Хиля В.П. Синтез и свойства производных 12Н-хромено[2,3-с]-индолизин-12-она // Докл. АН УССР. Сер. Б. -1981. -№ 5. -С. 66–70.
17. Becket G.I.D., Ellis G.P. Benzopyrones. Pt XII, Novel synthesis of some 3-substituted chromones // Tetrahedron Lett. -1976. -№ 9. -P. 719–720.
18. Пат. СССР 867308. Способ получения производных хромена или их солей / Нохара А., Като Т., Каваразаки Т., Сава Е. -Опубл. 1981.
19. Szabo V., Borbely J., Barda I. Relationship between the acidity of the α -methylene protons and ring closure reactions of 2-hydroxyacetophenones to chromones // Proc. of the International Bioflavonoid Symp. -Munich FRG, 1981.
20. Пивоваренко В.Г., Хиля В.П., Бабичев Ф.С. Уксусно-муравьиный ангидрид как циклизующий реагент в синтезе изофлавонов и 3-гетарилхромонов // Докл. АН УССР. Сер. Б. -1985. -№ 4. -С. 59–61.
21. А.С. СССР 1333674. Способ получения 3-арил-или 3-гетарилхромонов / Хиля В.П., Пивоваренко В.Г., Горбуленко Н.В. -Бюл. изобрет., 1987.
22. Перельсон М.Е., Шейкнер Ю.И., Савина А.А. Спе-

ктры и строение кумаринов, хромонов и ксантонов. -М.: Медицина, 1975. -С. 34.

REFERENCES

1. Maksyutina N.P., Komissarenko N.F., Prokopenko A.P., Pogodina L.I., Minkan G.N. *Herbal drugs*. Ed. by. N.P. Maksyutina. (Kiev: "Health", 1985. P. 7–8). [in Russian].
2. Kazakov A.L., Khilya V.P., Mezheritskii V.V., Litkei G. *Natural and modified isoflavonoids*. (Rostov-on-the-Don: Izd. Rostovsk. Univ. 1985). [in Russian].
3. Mashkovskii M.D. *Drugs*. (Moscow: Medicine, 1994. V. 1–2). [in Russian].
4. Pelter A., Ward R.S., Whaley J.L. A facile Synthesis of 2-Substituted Isoflavones for Immunoassay: Assembly of the isoflavonoid Skeleton by Means of a Novel Cyclization Reaction. *Synthesis*. 1998: 1793.
5. Al-Maharik N., Mutikainen I., Wahala K. An expedient Synthesis of 2-(ω -Carboxyalkyl)polyhydroxyisoflavones. *Synthesis*. 2000. (3): 411.
6. *General organic chemistry*. Ed. by D.Barton and U.D.Ollis. V. 8. Nitrogen containing heterocycles. (Moscow: Chemistry, 1985. P. 104). [in Russian].
7. Schmutz J., Hirt R., Kunzle F., Eichenberger E., Lauener H. Synthese von basisch substituierten Chromonen. *Helv. chim. acta*. 1953. **36**: 620.
8. Koo J. New Classes of Active Central Nervous System Depressing and Stimulating Agents *J. Org. Chem*. 1961. **26**: 635.
9. Patent BE 6334363. William W., Bencze L. 3-Pyridylchromones. 1963
10. Khilya V.P., Kupchevskaya I.P., Salikhova A.I., Grishko L.G., Babichev F. S., Kirillova L.G. Chemistry of isoflavone hetero analogs. VI. Synthesis and properties of pyridine analogs of isoflavones. *Khim. Geterotsikl. Soed*. 1977. (9): 1180. [in Russian].
11. Khilya V.P., Grishko L.G., Zhirova T.I., Gorchakova N.A., Kupchevskaya I.P., Golubushina G.M. Synthesis and biological activity of furan, pyridine and benzimidazole analogues of isoflavones. *Khim. Pharm. J*. 1980. XIV: 24.
12. Patent WO 2016/73947 Kineta, Inc; Jadonato S.P., Bedard K.M., Fowler K.W., Kaiser S. Anti-viral compounds, pharmaceutical compositions, and methods of use thereof. 2016.
13. Patent WO 2016/73947 Kineta, Inc; Jadonato S.P., Bedard K.M., Fowler K.W., Kaiser S. Anti-viral compounds, pharmaceutical compositions, and methods of use thereof. 2016.
14. Klier L., Bresser T., Nigst T.A., Karaghiosoff K., Knochel P. Selective Zincation of Chromones, Quinolones and Thiochromones: Application to the Preparation of natural Flavones and Isoflavones. *J. Amer. Chem. Soc*. 2012. **134** (33): 13584.
15. Khilya V.P., Grishko L.G., Zhirova T.I., Kupchevskaya I.P. Heterocyclic derivatives of *o*-hydroxyacetophenone. *Ukr. Khim. J*. 1978. **44** (10): 1081.
16. Kupchevskaya I.P., Khilya V.P. Synthesis and properties of 12*H*-chromeno[2,3-*c*]-indolizin-12-on derivatives. *Dokl. AN UkrSSR. Ser.B*. 1981. (5): 66.
17. Becket G.I.D., Ellis G.P. Benzopyrones. Part XII. Novel synthesis of some 3-substituted chromones. *Tetrahedron Lett*. 1976. (9): 719.
18. Patent USSR 867308. Nohara A., Kato T., Kavara-zaki T., Sava E. Method for the preparation of chromone derivatives or its salts. 1981.
19. Szabo V., Borbely J., Barda I. Relationship between the acidity of the α -methylene protons and ring closure reactions of 2-hydroxyacetophenones to chromones. In: Munich-1981: Proc. Int. Bioflavanoid Symp. (Munich FRG, 1981). P. 19.
20. Pivovarenko V.G., Khilya V.P., Babichev F.S. Acetic formic anhydride as a cyclizing reagent in the synthesis of isoflavones and 3-hetarylchromones. *Dopov. Akad. Nauk Ukr. RSR, Ser. B*. 1985. (4): 59.
21. Patent USSR 1333674. Khilya V.P., Pivovarenko V.G., Gorbulyenko N.V. Method for the preparation of 3-aryl- or 3-hetarylchromones. 1987.
22. Perelson M.E., Sheikner Yu.I., Savina A.A. *Spectra and structure of coumarines, chromones and xan-thones*. (Moscow: Medicine, 1975). [in Russian].

Поступила 26.12.2016

УДК 547.816.4+547.816.8, 547-304.6

В.С.Москвіна*, М.С.Веселовська, С.В.Шилін, В.П.Хиля

ЕФЕКТИВНИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ ТІОСЕМІКАРБАЗОНІВ ПІРАНОНЕОФЛАВОНІВ

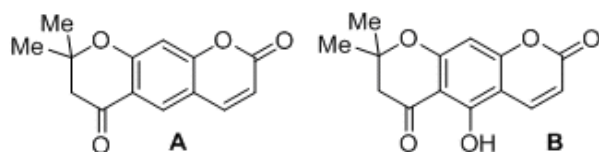
Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
вул. Володимирська, 64, Київ, 01601, Україна

* e-mail: v.moskvina@gmail.com

Встановлено, що піранонеофлаволи та спіропіранонеофлаволи лінійної будови є зручними вихідними сполуками для проведення модифікації по екзоциклічному атому оксигену при С-6. Розроблено препаративні методи синтезу тіосемікарбазонів піранонеофлаволи та спіропіранонеофлаволи різними синтетичними шляхами: взаємодією піранонеофлаволи та спіропіранонеофлаволи з тіосемікарбазидом в умовах кислотного каталізу, а також конденсацією гідразонів піранонеофлаволи з арилізотіоціанатами.

Ключові слова: піранонеофлаволи, спіропіранонеофлаволи, тіосемікарбазид, арилізотіоціанат, гідразон, тіосемікарбазон.

ВСТУП. Піранокумарини (хромено- α -пірони) — широко розповсюджена в природі група кумаринів, що містить цикл 2,2-диметилпірану, анельованого до системи бензопіран-2-ону. До групи піранокумаринів відносяться також похідні кумаринів, які містять 2,2-диметилтетрагідропіран-4-овий цикл. Так, гравеолон (сполука А) ізольований з петрушки (*parsley*), *Anethum graveolens* і *Pituranthos tortuosus* зустрічається в багатьох рослинах та клаусенін (або 5-гідроксигравеолон, сполука В) виділений з коренів *Clausena heptaphylla* і *C. Excavata* [1, 2]:



Гравеолон є фотосенсибілізуєчим агентом [3], проявляє антимікробні властивості по відношенню до *E.coli* Bs-1 [4]. Біологічна активність сполук даного ряду обумовлена їх здатністю інтеркалювати в ДНК і РНК [5].

Нами було синтезовано сполуки піранокумаринового ряду, серед яких є піранонеофлаволи, знайдені в рослинному світі [6], а також синтетичні аналоги гравеолону [7–9]. Але майже не досліджувалися властивості та подальші

синтетичні трансформації цих сполук шляхом введення фармакофорних груп та гетероциклічних замісників до піранокумаринової системи. Раніше нами був отриманий ряд піранонеофлавоноїдів та спіропіранонеофлавоноїдів і досліджена будова отриманих сполук [8], [10]. У роботі [8] нами вивчена взаємодія 8,8,10-триметил-4-феніл-7, 8-дигідро-2H,6H-пірано[3,2-g]хромен-2,6-діона з гідроксиламіном, гідразинном і тіосемікарбазидом у якості N,O- і N,N-бінуклеофілів та встановлено, що модифікація під дією нуклеофільних реагентів проходить по екзоциклічному атому оксигену при С-6 піранонового циклу із збереженням кумаринової системи. Продовжуючи наші дослідження, в даній роботі ми розробили зручні та ефективні методи отримання тіосемікарбазонів піранонеофлаволи, використовуючи в якості вихідних сполук як піранонеофлаволи, так і їх гідразони.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Нами досліджено взаємодію піранонеофлаволи та спіропіранонеофлаволи лінійної будови з тіосемікарбазидом. Так, при нагріванні спиртових розчинів (спіро)піранонеофлаволи 1.1–1.6 з тіосемікарбазидом в умовах кислотного каталізу отримані тіосемікарбазони (спіро)піранонеофлаволи 2.1–2.6 з виходами до 82 % (схема 1).

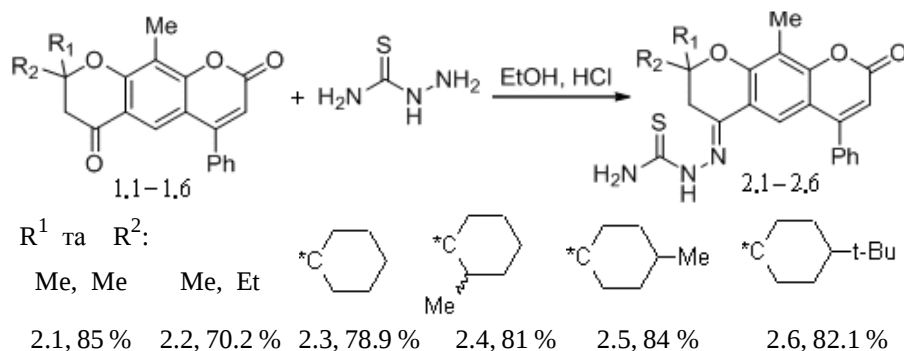
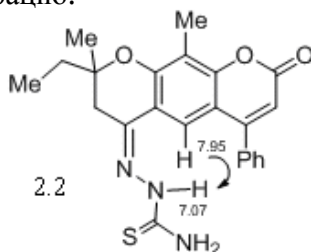


Схема 1.

Реакція заміщення відбувалась виключно по екзоциклічному атому оксигену при С-6, не зачіпаючи лактонної карбонільної групи кумарину при С-2, що підтверджується даними спектрів ^1H ЯМР, у яких наявні сигнали у вигляді синглетів при 6.16–6.18 м.ч., що відповідають Н-3 кумаринової системи. Також спостерігається таутомерія, характерна для тіосемікарбазидного угруповання. У спектрах сполук 2.1–2.6 в області слабого поля знаходяться три однопротонні синглети — при 7.05–7.07 м.ч. (гідрозидний протон $-\text{NH}-$), при 8.18–8.22 (імінний протон $\text{H}-\text{N}-$) та при 10.44–10.53 м.ч. (SH).

За допомогою експериментів одновимірного гомоядерного ефекту Оверхаузера досліджено структуру тіосемікарбазонового угруповання на прикладі сполуки 2.2. Так, при опроміненні на резонансній частоті гідрозидного протона NH, який поглинає при 7.07 м.ч., підвищується інтенсивність сигналу ароматичного протона при С-5 з хімічним зсувом 7.95 м.ч., це свідчить про просторове зближення даних протонів, з чого можна зробити висновок, що тіосемікарбазони 2.1–2.6 мають саме Z-конфігурацію:



Взаємодія гідрозону піранонеофлавону (3) з ароматичними ізотіоціанатами 4.1–4.5 від-

бувалась при кип'ятінні в ацетонітрилі протягом 6 год з утворенням відповідних N-заміщених тіосемікарбазонів 5.1–5.5 зі значними виходами (схема 2).

Таким чином, нами розроблені зручні та ефективні методики синтезу тіосемікарбазонів піранонеофлавінів, які містять

біофорні функціональні групи. Взаємодією піранонеофлавінів та спіропіранонеофлавінів з тіосемікарбазидом отримано відповідні тіосемікарбазони з високими виходами, а конденсацією гідрозонів піранонеофлавінів з арилізотіоціанатами — ряд N-заміщених тіосемікарбазонів. Одержані сполуки цікаві як в біологічному аспекті, так і в плані проведення подальшої структурної модифікації.

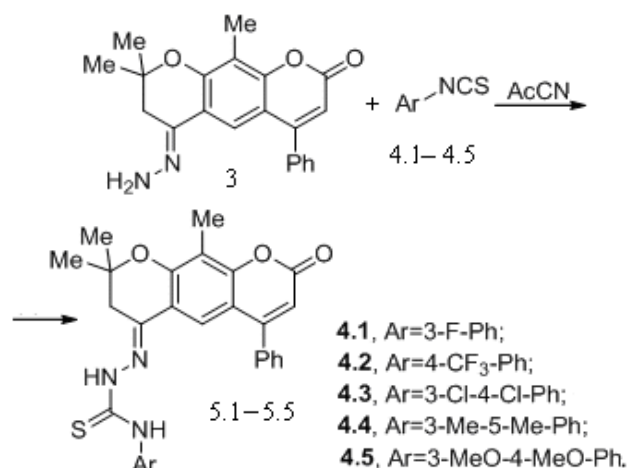


Схема 2.

Контроль завершення реакцій та чистоту сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках Merck 60 F₂₅₄. В якості елюента використовували суміш хлороформ–метанол (9:1 і 95:5) та етилацетат–гексан (7:3). Температуру топлення визначали на блоці Кофлера. Спектри ЯМР вимірювали на спектрометрі Mercury Varian з робочою частотою для ^1H 400 МГц, а для ^{13}C — 100 МГц відносно ТМС (внутрішній стандарт). Мас-спектри зареєстровано за допомогою приладу Agilent 1100

LCMSD SL з хімічною іонізацією (CI).

*8,8,10-Триметил-4-феніл-7,8-дигідро-2Н, 6Н-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон (1.1), 8-етил-8,10-диметил-4-феніл-7,8-дигідро-2Н,6Н-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон (1.2), 10'-метил-6'-феніл-8'Н-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-*g*]хромен]-4',8'(3'Н)-діон (1.3), 2,10'-диметил-6'-феніл-8'Н-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-*g*]хромен]-4',8'(3'Н)-діон (1.4), 4,10'-диметил-6'-феніл-8'Н-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-*g*]хромен]-4',8'(3'Н)-діон (1.5), 4-трет-бутил-10'-метил-6'-феніл-8'Н-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-*g*]хромен]-4',8'(3'Н)-діон (1.6) синтезовані раніше [10].*

Загальна методика отримання тіосемікарбазонів піранонеофлавонів 2.1–2.6. Суміш (спіро)піранокумарину 1.1–1.6 (1 ммоль) та тіосемікарбазиду (1.2 ммоль) в 15–20 мл етанолу з 1 мл концентрованої соляної кислоти кип'ятили на водяній бані впродовж 3 год. Суміш охолоджували, осад відфільтровували та кристалізували з ізопропілового спирту.

*6-Тіосемікарбазон 8,8,10-триметил-4-феніл-7,8-дигідро-2Н,6Н-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діону (2.1).* Вихід 85 % (1.14 г), $C_{22}H_{21}N_3O_3S$ (407.49), т.пл. 257–259 °С. MS, m/z (%): 408 (M^+ , 100).

ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 1.39 (6H, с, CH_3 -8), 2.26 (3H, с, CH_3 -10), 2.90 (2H, с, Н-7), 6.17 (1H, с, Н-3), 7.05 (1H, с, NH), 7.43 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, Н-2', Н-6'), 7.54 (3H, м, Н-3'–Н5'), 7.95 (1H, с, Н-5), 8.18 (1H, с, HN), 10.44 (1H, с, HS).

*6-Тіосемікарбазон 8-етил-8,10-диметил-4-феніл-7,8-дигідро-2Н,6Н-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діону (2.2).* Вихід 70.2 % (1.48 г), $C_{23}H_{23}N_3O_3S$ (421.51), т.пл. 266–267 °С. MS, m/z (%): 422 (M^+ , 100).

ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 0.99–1.00 (3H, т, $J = 7.2$ Гц, CH_3 – CH_2), 1.31 (3H, с, CH_3 -8), 1.63–1.78 (2H, м, CH_3 – CH_2), 2.27 (3H, с, CH_3 -10), 2.82–2.97 (2H, два д., $J = 16.8$ Гц, Н-7), 6.18 (1H, с, Н-3), 7.07 (1H, с, NH), 7.43 (2H, м, Н-2', Н-6'), 7.54 (3H, м, Н-3'–Н5'), 7.95 (1H, с, Н-5), 8.22 (1H, с, HN), 10.53 (1H, с, HS).

*6-Тіосемікарбазон 10'-метил-6'-феніл-8'Н-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-*g*]хромен]-4',8'(3'Н)-діону (2.3).* Вихід 78.9 % (1.46 г),

$C_{25}H_{25}N_3O_3S$ (447.55), т.пл. 284 °С. MS, m/z (%): 448 (M^+ , 100).

ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 1.61–1.83 (10H, м, циклогексил), 2.31 (3H, с, CH_3 -10), 2.88 (2H, с, Н-7), 6.17 (1H, с, Н-3), 7.06 (1H, с, NH), 7.51 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, Н-2', Н-6'), 7.57 (3H, м, Н-3'–Н5'), 7.94 (1H, с, Н-5), 8.22 (1H, с, HN), 10.52 (1H, с, HS).

*6-Тіосемікарбазон 2,10'-диметил-6'-феніл-8'Н-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-*g*]хромен]-4',8'(3'Н)-діон (2.4).* Вихід 81 % (0.97 г), $C_{26}H_{27}N_3O_3S$ (461.58), т.пл. 278 °С. MS, m/z (%): 462 (M^+ , 100).

ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 0.88 (3H, с, CH_3 -2'), 0.92–1.88 (9H, м, циклогексил), 2.33 (3H, с, CH_3 -10), 2.82 (2H, с, Н-7), 6.17 (1H, с, Н-3), 7.02 (1H, с, NH), 7.53 (5H, м, Н-1'–Н5'), 7.94 (1H, с, Н-5), 8.18 (1H, с, HN), 10.44 (1H, с, HS).

*6-Тіосемікарбазон 4,10'-диметил-6'-феніл-8'Н-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-*g*]хромен]-4',8'(3'Н)-діон (2.5).* Вихід 84 % (0.95 г), $C_{26}H_{27}N_3O_3S$ (461.58), т.пл. 283–284 °С. MS, m/z (%): 462 (M^+ , 100).

ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 0.87 (3H, с, CH_3 -4'), 1.04–1.93 (9H, м, циклогексил), 2.32 (3H, с, CH_3 -10), 2.82 (2H, с, Н-7), 6.16 (1H, с, Н-3), 7.04 (1H, с, NH), 7.54–7.57 (5H, м, Н1'–Н5'), 7.94 (1H, с, Н-5), 8.17 (1H, с, HN), 10.43 (1H, с, HS).

*6-Тіосемікарбазон 4-трет-бутил-10'-метил-6'-феніл-8'Н-спіро[циклогексан-1,2'-пірано[3,2-*g*]хромен]-4',8'(3'Н)-діону (2.6).* Вихід 82.1 % (1.24 г), $C_{29}H_{33}N_3O_3S$ (503.66), т.пл. 269 °С. MS, m/z (%): 504 (M^+ , 100).

ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 0.89 (9H, с, *t*-Bu), 1.06–1.95 (9H, м, циклогексил), 2.31 (3H, с, CH_3 -10), 2.84 (2H, с, Н-7), 6.18 (1H, с, Н-3), 7.03 (1H, с, NH), 7.54–7.56 (5H, м, Н1'–Н5'), 7.95 (1H, с, Н-5), 8.18 (1H, с, HN), 10.41 (1H, с, HS).

*Гіdraзон 8,8,10-триметил-4-феніл-7,8-дигідро-2Н,6Н-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон (3)* синтезовано раніше [8].

Загальна методика отримання тіосемікарбазонів піранонеофлавонів 5.1–5.5. Суміш гіdraзону піранокумарину 3 (1 ммоль) та відповідного ізотіоціанату 4.1–4.5 (1.1 ммоль) у 20 мл ацетонітрилу кип'ятили впродовж 6 год. Суміш охолоджували, осад відфільтровували та кристалізували з етанолу.

6*E,Z*-(8,8,10-триметил-4-феніл-7,8-дигідро-2*H*,6*H*-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон)6-[*N*-(3-фторфеніл)тіосемікарбазон] (5.1). Вихід 80 %, $C_{28}H_{24}FN_3O_3S$ (501.57), т.пл. 212–213 °С. MS, *m/z* (%): 502 (M^+ , 100).

ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 1.47 (6*H*, с, $(CH_3)_2$ -8), 2.33 (3*H*, с, CH_3 -10), 3.05 (2*H*, с, CH_2 -7), 6.22 (1*H*, с, Н-3), 7.39–6.94 (3*H*, м, Н-4, 5,6), 7.58 (5*H*, уш. с, C_6H_5 -4), 7.83 (1*H*, с, Н-2), 8.07 (1*H*, с, Н-5), 9.69 (1*H*, уш. с, $CS-NH$), 10.97 (1*H*, уш. с, $N-NH-CS$).

6*E,Z*-(8,8,10-триметил-4-феніл-7,8-дигідро-2*H*,6*H*-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон)6-[*N*-(4-трифторметил)фенілтіосемікарбазон] (5.2). Вихід 83 %, $C_{29}H_{24}F_3N_3O_3S$ (551.58), т.пл. 220–221 °С. MS, *m/z* (%): 552 (M^+ , 100).

ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 1.47 (6*H*, с, $(CH_3)_2$ -8), 2.33 (3*H*, с, CH_3 -10), 3.05 (2*H*, с, CH_2 -7), 6.23 (1*H*, с, Н-3), 7.60 (5*H*, уш. с, C_6H_5 -4), 7.68 (2*H*, д, $J=5.2$, Н-2, Н-6), 7.91 (2*H*, д, $J=5.2$, Н-3, Н-5), 8.10 (1*H*, с, Н-5), 9.84 (1*H*, уш. с, $CS-NH$), 11.05 (1*H*, уш. с, $N-NH-CS$).

6*E,Z*-(8,8,10-триметил-4-феніл-7,8-дигідро-2*H*,6*H*-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон)6-[*N*-(3,4-дихлорофеніл)тіосемікарбазон] (5.3). Вихід 84 %, $C_{28}H_{23}Cl_2N_3O_3S$ (552.47), т.пл. 213–214 °С. MS, *m/z* (%): 553 (M^+ , 100).

ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 1.46 (6*H*, с, $(CH_3)_2$ -8), 2.32 (3*H*, с, CH_3 -10), 3.03 (2*H*, с, CH_2 -7), 6.23 (1*H*, с, Н-3), 7.61–7.58 (7*H*, м, Н-5, Н-6, C_6H_5 -4), 8.12 (1*H*, с, Н-5), 8.15 (1*H*, с, Н-2), 9.78 (1*H*, уш. с, $CS-NH$), 11.07 (1*H*, уш. с, $N-NH-CS$).

6*E,Z*-(8,8,10-триметил-4-феніл-7,8-дигідро-2*H*,6*H*-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон)6-[*N*-(3,5-диметилфеніл)тіосемікарбазон] (5.4). Вихід 86 %, $C_{30}H_{29}N_3O_3S$ (511.63), т.пл. 206–207 °С. MS, *m/z* (%): 512 (M^+ , 100).

ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 1.47 (6*H*, с, $(CH_3)_2$ -8), 2.33 (3*H*, с, CH_3 -10), 2.40 (6*H*, с, CH_3 -3, CH_3 -5), 3.03 (2*H*, с, CH_2 -7), 6.23 (1*H*, с, Н-3), 7.22 (2*H*, с, Н-2, Н-6), 7.57–7.50 (3*H*, м, Н-3, Н-4, Н-5), 7.57–7.50 (3*H*, м, Н-3, Н-4, Н-5), 7.62 (2*H*, д, $J=7.2$, Н-2, Н-6), 8.08 (1*H*, с, Н-5), 9.34 (1*H*, уш. с, $CS-NH$), 10.80 (1*H*, уш. с, $N-NH-CS$).

6*E,Z*-(8,8,10-триметил-4-феніл-7,8-дигідро-2*H*,6*H*-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон)6-

[*N*-(3,4-диметоксифеніл)тіосемікарбазон] (5.5). Вихід 81 %, $C_{30}H_{29}N_3O_5S$ (543.63), т.пл. 206–207 °С. MS, *m/z* (%): 544 (M^+ , 100).

ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 1.47 (6*H*, с, $(CH_3)_2$ -8), 2.33 (3*H*, с, CH_3 -10), 3.03 (2*H*, с, CH_2 -7), 3.88–3.85 (6*H*, уш. с, OCH_3 -3, OCH_3 -4), 6.23 (1*H*, с, Н-3), 6.72 (1*H*, д, $J=7.2$, Н-5), 6.93 (1*H*, д, $J=7.2$, Н-6), 7.59–7.55 (5*H*, м, C_6H_5 -4), 7.70 (1*H*, с, Н-2), 8.07 (1*H*, с, Н-5), 9.41 (1*H*, уш. с, $CS-NH$), 10.77 (1*H*, уш. с, $N-NH-CS$).

ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ ПИРАНОНЕОФЛАВОНОВ

В.С.Москвина*, М.С.Веселовская, С.В.Шилин, В.П.Хиля

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, ул. Владимирская, 64, Киев, 01601, Украина

* e-mail: v.moskvina@gmail.com

Установлено, что пиранонеофлавоны и спиро-пиранонеофлавоны линейного строения являются удобными исходными соединениями для проведения модификации по экзоциклическому атому кислорода при С-6. Разработаны препаративные методы синтеза тиосемікарбазонів піранонеофлавонов и спиропиранонеофлавонов разными синтетическими путями: взаимодействием пиранонеофлавонов и спиропиранонеофлавонов с тиосемікарбазидом в условиях кислотного катализа, а также конденсацией гидразонов пиранонеофлавонов с арилизоцианатами.

К л ю ч е в ы е с л о в а: пиранонеофлавоны, спиропиранонеофлавоны, тиосемікарбазид, арилизоцианат, гидразон, тиосемікарбазон.

AN EFFICIENT METHOD FOR THE SYNTHESIS OF THIOSEMICARBAZONES OF PYRANONEOFLAVONES

V.S.Moskvina*, M.S.Veselovska, S.V.Shilin, V.P.Khilya

Kyiv National Taras Shevchenko University, 64 Volodymyrska Str., Kyiv, 01601, Ukraine

* e-mail: v.moskvina@gmail.com

Pyranoneoflavones and spiropyranoneoflavones of linear structure were found to be convenient source compounds for performing modification at exocyclic oxygen atom in C-6 position. Preparative methods were developed for synthesis of thiosemicarbazones of

pyranoneoflavones and spiropyranoneoflavones using different synthetic approaches: *via* a reaction of pyranoneoflavones and spiropyranoneoflavones with thiosemicarbazide in acidic catalysis conditions, as well as by condensation of pyranoneoflavone hydrazones with arylisothiocyanates.

Key words: pyranoneoflavone, spiropyranoneoflavone, thiosemicarbazide, arylisothiocyanate, hydrazone, thiosemicarbazone.

ЛІТЕРАТУРА

1. Beier R.C., Ivie G.W., Oertly E.H. Linear furanocoumarins and graveolone from the common herb parsley // *Phytochemistry* -1994. -**36**. -№.4. -P. 869–872.
2. Joshi B.S., Kamat V.N., Saksena A.K. Structures of clausenin and clausenidin two new pyranocoumarins from the roots of clausena heptaphylla // *Tetrahedron*. -1967. -**23**. -P. 4785–4789.
3. Tietjen K.G., Hunkler D., Matern U. Differential Response of Cultured Parsley Cells to Elicitors from Two Nonpathogenic Strains of Fungi // *Eur. J. Biochem.* -1983. -**131**. -P. 401–407.
4. Manderfeld M.M., Schafer H.W., Davidson P.M., Zottola E.A. Isolation and Identification of Antimicrobial Furocoumarins from Parsley // *J. Food Protection*. -1997. -**60**. -№.1. -P. 72–77.
5. El-Desokya El-S.I., El-Telbanib E.M., Hammadb M.A. et al. Synthesis of Some Chromanone Derivatives and the Use of DNA in Evaluation of their Biological Activity // *Z. Naturforsch.* -1998. -**53b**. -P. 909–915.
6. Moskvina V.S., Garazd Ya.L., Garazd M.M., Khilya V.P. Modified coumarins. 21. Synthesis of neoflavones produced by *Marila pluricostata* and their derivatives // *Chem. Nat. Comp.* -2006. -**42**. -№ 2. -P. 129–132.
7. Garazd Ya.L., Garazd M.M., Khilya V.P. Modified coumarins. 13. Synthesis of cyclopentane-annelated pyranocoumarins // *Ibid.* -2004. -**40**. -№.5. -P. 427–433.
8. Moskvina V.S., Turov O.V., Khilya V.P. et al. Synthesis and NMR spectroscopy investigations of functionalized 8,8,10-trimethyl-4-phenyl-7,8-dihydro-2H,6H-pyrano[3,2-g]chromene-2,6-diones and their spirothiadiazole derivatives // *Monatsh. Chem.* -2008. -**139**. -P. 1391–1396.
9. Nagorichna I.V., Tkachuk A.A., Garazd M.M. et al.

Modified coumarins. 28. Synthesis of spirosubstituted pyranocoumarins // *Chem. Nat. Comp.* -2009. -**45**. -№.2. -P. 152–157.

10. Москвіна В.С., Масіч Д.Ю., Хиля В.П. Пірано-неофлавоноїди: синтез та структура // *Доп. НАН України*. -2014. -**12**. -С. 122–127.

REFERENCES

1. Beier R.C., Ivie G.W., Oertly E.H. Linear furanocoumarins and graveolone from the common herb parsley. *Phytochemistry*. 1994. **36**: 869.
2. Joshi B.S., Kamat V.N., Saksena A.K. Structures of clausenin and clausenidin two new pyranocoumarins from the roots of clausena heptaphylla. *Tetrahedron*. 1967. **23**: 4785.
3. Tietjen K.G., Hunkler D., Matern U. Differential Response of Cultured Parsley Cells to Elicitors from Two Nonpathogenic Strains of Fungi. *Eur. J. Biochem.* 1983. **131**: 401.
4. Manderfeld M.M., Schafer H.W., Davidson P.M., Zottola E.A. Isolation and Identification of Antimicrobial Furocoumarins from Parsley. *J. Food Protection*. 1997. **60**: 72.
5. El-Desokya El-S.I., El-Telbanib E.M., Hammadb M.A., Badriac F.A., Abdel-Rahman A.-R.H. Synthesis of Some Chromanone Derivatives and the Use of DNA in Evaluation of their Biological Activity. *Z. Naturforsch.* 1998. **53b**: 909.
6. Moskvina V.S., Garazd Ya.L., Garazd M.M., Khilya V.P. Modified coumarins. 21. Synthesis of neoflavones produced by *Marila pluricostata* and their derivatives. *Chem. Nat. Comp.* 2006. **42**: 129.
7. Garazd Ya.L., Garazd M.M., Khilya V.P. Modified coumarins. 13. Synthesis of cyclopentane-annelated pyranocoumarins. *Chem. Nat. Comp.* 2004. **40**: 427.
8. Moskvina V.S., Turov O.V., Khilya V.P., Garazd M.M., Groth U.M. Synthesis and NMR spectroscopy investigations of functionalized 8,8,10-trimethyl-4-phenyl-7,8-dihydro-2H,6H-pyrano[3,2-g]chromene-2,6-diones and their spirothiadiazole derivatives. *Monatsh. Chem.* 2008. **139**: 1391.
9. Nagorichna I.V., Tkachuk A.A., Garazd M. M., Garazd Ya.L., Khilya V.P. Modified coumarins. 28. Synthesis of spirosubstituted pyranocoumarins. *Chem. Nat. Comp.* 2009. **45**: 152.
10. Moskvina V.S., Masich D.Yu., Khilya V.P. Pyranoneoflavonoids: synthesis and structure. *Reports NAS Ukraine*. 2014. **12**: 122.

Надійшла 25.12.2016

УДК 547.814.5+547.789.12+577.112.342

С.В.Шилін, О.В.Шабликін*, В.П.Хиля

МОДИФІКАЦІЯ N-АМІНОКИСЛОТНИМИ ФРАГМЕНТАМИ ЧЕРЕЗ 2-ОКСИКИСЛОТНИЙ ЛІНКЕР ПОЛОЖЕННЯ 7 6-ЕТИЛ-3-(4-МЕТИЛТІАЗОЛ-2-ІЛ)-4H-ХРОМЕН-4-ОНУ

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
вул. Володимирська, 64/13, Київ, 01601, Україна

* e-mail: shablykina@ukr.net

Досліджено реакційну здатність [6-етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-оксо-4H-хромен-7-ілокси]оцтової та 2-[6-етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4H-хромен-7-ілокси]пропіонової кислот у синтезі їх амінокислотних похідних, що проходить через стадію утворення активованих N-гідроксисукцинімідних естерів. Розроблено препаративні методики одержання вихідних 2-гетарил-оксизаміщених кислот та цільових похідних з амінокислотними залишками різної природи.

Ключові слова: [6-етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4H-хромен-7-ілокси]оцтова кислота, 2-[6-етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4H-хромен-7-ілокси]пропіонова кислота, метод активованих естерів, N-гідроксисукцинімід, похідні амінокислот.

ВСТУП. Створення нових лікарських засобів є одним із головних завдань сучасної біоорганічної хімії. Для пошуку цікавих фізіологічно активних сполук часто використовують метод введення нових фармакофорних груп до структур з відомими біологічними властивостями. Перспективним об'єктом для подібних модифікацій є 3-тіазолілхромони, висока біологічна активність яких вже багато років привертає увагу дослідників [1–4].

У даній роботі нами представлено результати хімічної модифікації 7-гідрокси-6-етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4H-хромен-4-ону 1 шляхом з'єднання 7-го положення гетероциклу з NH₂-групою природних та синтетичних амінокислот з використанням у якості лінкера фрагментів оксидоцтової та пропіонової кислот. Вибір об'єкту дослідження був обумовлений, з одного боку, низькою токсичністю та помітною гіполіпідемічною активністю цієї речовини [2–4], з іншого — нещодавно встановленою можливістю взаємодії таких гетероциклічних похідних з adenosine A_{2A} рецептор [5], внаслідок чого сполуки виявляють протизапальну дію та, головне, можуть бути використані при лікуванні хвороби Паркінсона.

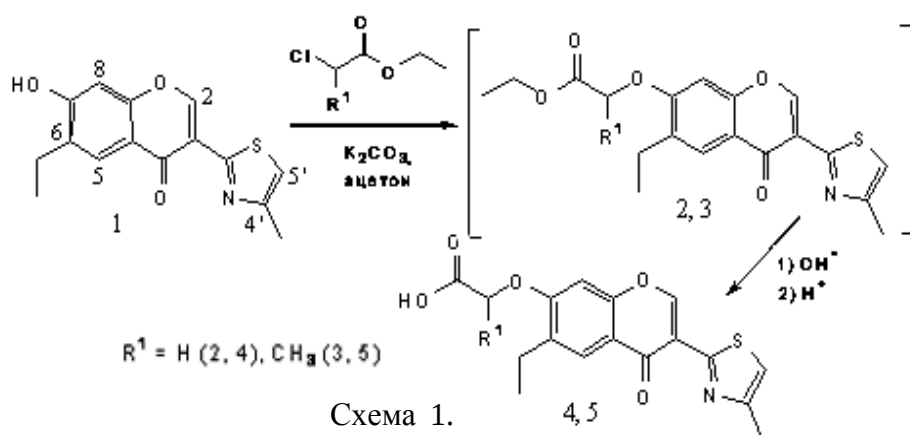
Окрім перспектив щодо нових видів біо-

логічної дії, введення до молекули гетарилхромону фрагменту амінокислоти дозволяє також вирішити основну проблему, що постає на шляху застосування цього класу сполук у якості лікарських засобів, та пов'язана з їх низькою розчинністю у біологічних середовищах: варіація амінокислотних залишків дозволяє з легкістю збільшити як ліпофільність молекули гетарилхромону (у випадку амінокислот з великими неполярними замісниками на зразок лейцину), так і її гідрофільність (аспарагінова та глютамінова кислоти, гістидин, цитрулін тощо).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА. Для контролю проходження реакцій та чистоти продуктів була застосована ТПХ на платівках Silufol UV-254, елюент — CHCl₃–MeOH, 95:5. Будова одержаних сполук підтверджена за допомогою спектрів ¹H ЯМР, що виміряні на приладі Varian Mercury 400 (робоча частота 400 МГц; розчинник — DMSO-*d*₆:CCl₄ 1:1). Дані елементного аналізу продуктів, отримані за допомогою приладу Vario Micro Cube, відповідають розрахованим.

Вихідний хромон 1 синтезовано відповідно до методик, наведених у статті [4]. З метою подальшого приєднання до хромонового ядра амінокислотного залишку були отрима-

ні його похідні з вільною карбоксильною функцією. Спочатку алкілюванням в умовах реакції Вільямсона одержано етилові естери оксиптової (2) та 2-оксипропіонової (3) кислот (схема 1). Вказані естери без додаткової очистки підлягали омиленню у лужному середовищі з наступним ацидололізом утворених солей; таким чином було синтезовано кислоти 4 та 5.



Загальна методика синтезу кислот 4, 5. Кип'ятили суспензію 8,62 г (0,03 моль) сполуки 1, 0,04 моль етилового естеру хлороцтової або 2-хлорпропіонової кислоти та 8,30 г (0,06 моль) свіжепрокаленого дрібно розтертого поташу у 100 мл сухого ацетону впродовж 4 год при перемішуванні. По завершенні реакції (контроль за допомогою ТШХ) до реакційної суміші додавали 300 мл води, осад відфільтровували та промивали водою, отримуючи таким чином, відповідно, етиловий естер [6-етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4Н-хромен-7-ілокси]оцтової кислоти (2) та етиловий естер 2[6-етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4Н-хромен-7-ілокси]пропіонової кислоти (3). З метою гідролізу естерної групи вилучені сполуки 2 та 3 кип'ятили до повного розчинення суміші 10 мл етанолу і 100 мл 5 %-го водного NaOH (1,5–2 год). Отриманий розчин охолоджували, підкислювали 10 %-ю соляною кислотою до pH 2–3. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою та перекристалізовували.

[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4Н-хромен-7-ілокси]оцтова кислота (4). Вихід 82 %; т.топл. 218–219 °С (ізопропіловий спирт). Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J, Гц): 1,28 (3H, т, J =

=7,2, CH_3CH_2 -6), 2,44 (3H, с, CH_3 -4'), 2,77 (2H, кв, J=7,2, CH_3CH_2 -6), 4,81 (2H, с, CH_2O -7), 7,07 (1H, с, H-8), 7,12 (1H, с, H-5'), 7,93 (1H, с, -5), 9,04 (1H, с, H-2).

2-[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4Н-хромен-7-ілокси]пропіонова кислота (5). Вихід 74 %; т.топл. 208–209 °С (ізопропіловий спирт). Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J, Гц): 1,29 (3H, т, J = 7,2, CH_3CH_2 -6), 1,65 (3H, д, J = 6,8, CHCH_3 -O-7), 2,45 (3H, с, CH_3 -4'), 2,77 (2H, м, CH_3CH_2 -6), 4,98 (1H, кв, J=8, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ -7), 6,95 (1H, с, H-8), 7,13 (1H, с, H-5'), 7,94 (1H, с, H-5), 9,04 (1H, с, H-2).

Для введення амінокислотного залишку (схема 2) було обрано метод активованих естерів, що базується на утворенні N-гідроксисукцинімідних по-

хідних аліфатичних карбонових кислот із застосуванням дициклогексилкарбодііміду (DCC) в якості конденсуючого агента. Цей метод широко розповсюджений у пептидній хімії, оскільки дозволяє проводити реакції в м'яких умовах з хорошим виходом та відзначається низьким ступенем рацемізації продуктів синтезу [6, 7]. Таким способом до хромонового ядра були приєднані фрагменти низки природних та синтетичних амінокислот, перелік яких наведено на схемі 2.

Загальна методика синтезу амінокислотних похідних 8, 9. До розчину 2,0 ммоль кислоти 4 або 5 і 0,26 г (2,2 ммоль) N-гідроксисукциніміду в 10 мл абсолютного діоксану при кімнатній температурі та інтенсивному перемішуванні додавали 0,46 г (2,2 ммоль) дициклогексилкарбодііміду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 3–4 год (повноту перетворення контролювали методом ТШХ), після чого до утвореного активованого естеру додавали розчин 2,2 ммоль відповідної амінокислоти та 0,28 г NaHCO_3 (3,3 ммоль) у 20 мл води. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2–3 год, контролюючи хід реакції за допомогою ТШХ. Осад дициклогек-

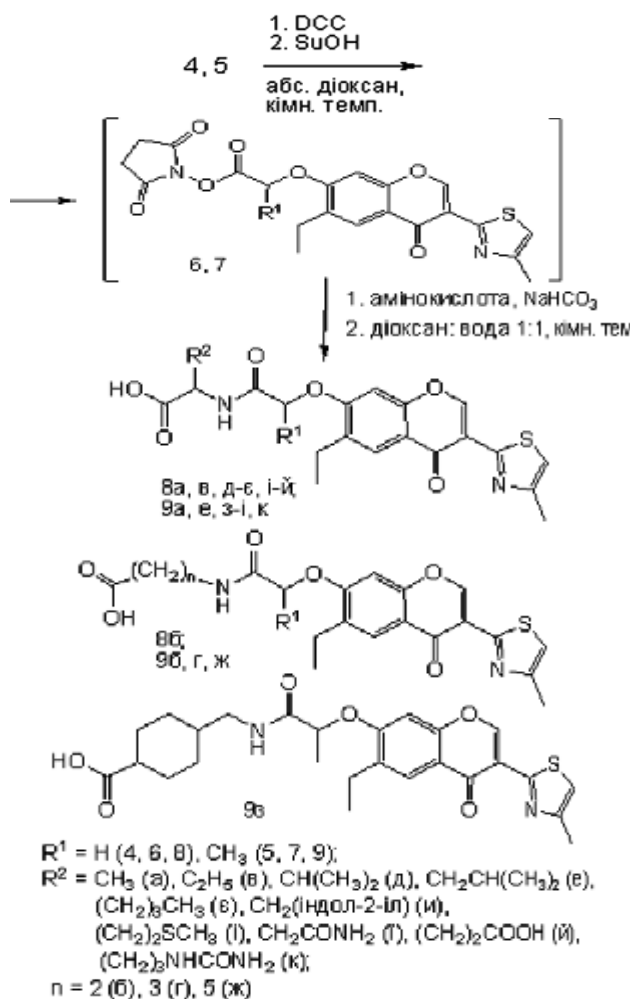


Схема 2.

силсечовини відфільтровували, до фільтрату додавали 100 мл води та розведену соляну кислоту до слабкокислої реакції. Утворений осад відфільтровували та перекристалізовували.

N-{[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4Н-хромен-7-ілокси]ацетил}аланін (8а). Вихід 73 %; $t_{\text{топл.}}$ 115–116 °С (ізопропіловий спирт); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 1.30 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 1.39 (3H, д, $J = 8.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}$), 2.45 (3H, с, CH_3 -4), 2.81 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 4.35 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}$), 4.71 (2H, с, CH_2O -7), 7.09 (1H, с, H-8), 7.12 (1H, с, H-5), 7.94 (1H, с, H-5), 8.13 (1H, уш. с, NH), 9.04 (1H, с, H-2).

N-{[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4Н-хромен-7-ілокси]ацетил}аланін (8б). Вихід 69 %; $t_{\text{топл.}}$ 104–105 °С (ізопропіловий спирт);

спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 2.44 (5H, м, CH_3 -4', $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 2.78 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 3.40 (2H, уш. с, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 4.63 (2H, с, CH_2O -7), 7.06 (1H, с, H-8), 7.11 (1H, с, H-5'), 7.93 (2H, уш. с, NH, H-5), 9.04 (1H, с, H-2).

N-{[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4Н-хромен-7-ілокси]ацетил}- α -аміномасляна кислота (8в). Вихід 85 %; $t_{\text{топл.}}$ 177–177.5 °С (ізопропіловий спирт); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 0.94 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{NH}$), 1.30 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 1.92 (2H, м, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{NH}$), 2.45 (3H, с, CH_3 -4), 2.82 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 4.28 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{NH}$), 4.74 (2H, с, CH_2O -7), 7.10 (1H, с, H-8), 7.13 (1H, с, H-5'), 7.94 (1H, с, H-5), 8.10 (1H, д, $J = 8.0$, NH), 9.05 (1H, с, H-2).

N-{[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4Н-хромен-7-ілокси]ацетил}валін (8д). Вихід 71 %; $t_{\text{топл.}}$ 195 °С (ізопропіловий спирт); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 0.95 (6H, д, $J = 4.4$, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 2.18 (1H, м, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.45 (3H, с, CH_3 -4'), 2.80 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 4.30 (1H, м, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.77 (2H, с, CH_2O -7), 7.11 (1H, с, H-8), 7.13 (1H, с, H-5'), 7.92–7.95 (2H, уш. с, NH, H-5), 9.05 (1H, с, H-2).

N-{[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4Н-хромен-7-ілокси]ацетил}лейцин (8е). Вихід 67 %; $t_{\text{топл.}}$ 177–178 °С (ізопропіловий спирт); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 0.94 (6H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 1.61 (2H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.69 (1H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.46 (3H, с, CH_3 -4'), 2.80 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 4.33 (1H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.74 (2H, с, CH_2O -7), 7.07 (1H, с, H-8), 7.13 (1H, с, H-5'), 7.95 (1H, с, H-5), 8.13 (1H, д, $J = 9.2$, NH), 9.05 (1H, с, H-2).

N-{[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4Н-хромен-7-ілокси]ацетил}норлейцин (8є). Вихід 72 %; $t_{\text{топл.}}$ 109–110 °С (ізопропіловий спирт); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 0.90 (3H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.28–1.32 (7H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_3CH_2 -6), 1.68–1.70 (2H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.45 (3H, с, CH_3 -4'), 2.80 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 4.29 (1H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.74 (2H, с, CH_2O -7), 7.08 (1H, с, H-8), 7.13 (1H, с, H-5'), 7.95 (1H, с, H-5),

8.13 (1H, д, $J = 9.2$, NH), 9.05 (1H, с, Н-2).

N-{[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4H-хромен-7-ілокси]ацетил}метіонін (8i). Вихід 77 %; т.топл. 98–98.5 °С (ізопропіловий спирт); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 1.30 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 1.90–2.07 (5H, м, $\text{CHCH}_2\text{-CH}_2\text{SCH}_3$), 2.45 (5H, м, CH_3 -4', $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{-SCH}_3$), 2.80 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 4.29 (1H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$), 4.74 (2H, м, CH_2O -7), 7.09 (1H, с, Н-8), 7.13 (1H, с, Н-5'), 7.95 (1H, с, Н-5), 8.24 (1H, д, $J = 7.6$, NH), 9.06 (1H, с, Н-2).

N-{[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4H-хромен-7-ілокси]ацетил}аспарагін (8i). Вихід 56 %; т.топл. 212–213 °С (водний ізопропіловий спирт); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 1.30 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 2.45 (3H, с, CH_3 -4'), 2.60 (1H, м, $\text{CHCH}_2\text{CONH}_2$), 2.73 (1H, м, $\text{CHCH}_2\text{CONH}_2$), 2.81 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 4.57 (1H, м, $\text{CHCH}_2\text{CONH}_2$), 4.71 (2H, с, CH_2O -7), 6.85 (1H, уш. с, $\text{CHCH}_2\text{CONH}_2$), 7.13 (2H, с, Н-8,5'), 7.39 (1H, уш. с, $\text{CHCH}_2\text{CONH}_2$), 7.94 (1H, с, Н-5), 8.30 (1H, д, $J = 8.4$, NH), 9.07 (1H, с, Н-2).

N-{[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4H-хромен-7-ілокси]ацетил}глутамінова кислота (8ii). Вихід 63 %; т.топл. 208–209 °С (водний ізопропіловий спирт); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 1.30 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 1.92 (1H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.10 (1H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.29 (1H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.46 (3H, с, CH_3 -4'), 2.81 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 4.36 (1H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 4.71 (2H, с, CH_2O -7), 7.10 (1H, с, Н-8), 7.13 (1H, с, Н-5'), 7.95 (1H, с, Н-5), 8.17 (1H, уш. д, $J = 7.6$, NH), 9.05 (1H, с, Н-2).

N-{2-[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4H-хромен-7-ілокси]пропіоніл}аланін (9a). Вихід 74 %; т.топл. 115–116 °С (ізопропіловий спирт); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 1.30 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 1.37 (3H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}$), 1.58 (3H, д, $J = 8.4$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$ -7), 2.45 (3H, с, CH_3 -4'), 2.81 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 4.27 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}$), 4.94 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ -7), 7.02 (0.5H, с, Н-8), 7.05 (0.5H, с, Н-8), 7.13 (1H, с, Н-5'), 7.92 (0.5H, с, Н-5), 7.93 (0.5H, с, Н-5), 8.31 (0.5H, д, $J = 7.6$, NH), 8.41 (0.5H, д, $J = 7.6$, NH), 9.04 (0.5H, с, Н-2), 9.05 (0.5H, с, Н-2).

N-{2-[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4H-хромен-7-ілокси]пропіоніл}- β -аланін (9b). Вихід 55 %; т.топл. 104–105 °С (ізопропіловий спирт); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 1.29 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2 -6), 1.54 (3H, д, $J = 6.2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ -7), 2.37 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}$), 2.45 (3H, с, CH_3 -4'), 2.78 (2H, кв, $J = 7.2$, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ -6), 3.34 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 4.87 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ -7), 6.95 (1H, с, Н-8), 7.12 (1H, с, Н-5'), 7.92 (1H, с, Н-5), 8.10 (1H, уш. с, NH), 9.05 (1H, с, Н-2).

N-{2-[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4H-хромен-7-ілокси]пропіоніл}- γ -аміномасляна кислота (9c). Вихід 71 %; т.топл. 196–197 °С (ізопропіловий спирт); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 1.29 (3H, т, $J = 7.6$, CH_3CH_2 -6), 1.56 (3H, д, $J = 6.4$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ -7), 1.68 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$), 2.18 (2H, т, $J = 7.2$, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}$), 2.45 (3H, с, CH_3 -4'), 2.80 (2H, кв, $J = 7.6$, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ -6), 3.15 (2H, м, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{NH}$), 4.83 (1H, кв, $J = 6.4$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ -7), 6.95 (1H, с, Н-8), 7.13 (1H, с, Н-5'), 7.93 (1H, с, Н-5), 8.09 (1H, т, $J = 5.8$, NH), 9.04 (1H, с, Н-2).

N-{2-[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4H-хромен-7-ілокси]пропіоніл}лейцин (9e). Вихід 68 %; т.топл. 203–204 °С (ізопропіловий спирт); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 0.81–0.98 (6H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (3H, т, $J = 7.4$, CH_3CH_2 -6), 1.52–1.61 (5H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ -7, $\text{CHCH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.71 (1H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.45 (3H, с, CH_3 -4'), 2.79 (2H, кв, $J = 6.8$, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ -6), 4.21–4.45 (1H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.88–4.50 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ -7), 7.01 (0.5H, с, Н-8), 7.02 (0.5H, с, Н-8), 7.14 (1H, с, Н-5'), 7.92 (0.5H, с, Н-5), 7.93 (0.5H, с, Н-5), 8.35 (1H, м, NH), 9.04 (1H, с, Н-2).

N-{2-[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4H-хромен-7-ілокси]пропіоніл}- ϵ -амінокапронова кислота (9ж). Вихід 75 %; т.топл. 178–179 °С (ізопропіловий спирт); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 1.29 (5H, м, CH_3CH_2 -6, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}$), 1.41–1.57 (7H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$ -7, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 2.15 (2H, т, $J = 7.2$, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}$), 2.45 (3H, с, CH_3 -4'), 2.79 (2H, кв, $J = 7.4$, CH_3CH_2 -6), 3.13 (2H, м, $(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_2\text{NH}$), 4.81 (1H, кв, $J = 6.4$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ -7), 6.94 (1H, с, Н-8), 7.12 (1H, с, Н-5'), 7.93 (2H, м, Н-5, NH), 9.03 (1H, с, Н-2).

N-{2-[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4H-хромен-7-ілокси]пропіоніл}-4-(амінометил)циклогексанкарбонова кислота (9з). Вихід 75 %; т.топл. 138–139 °С (ізопропіловий спирт); спектр ¹H ЯМР, δ, м.ч. (J, Гц): 0.85–0.99 (2H, м, *cyclo*-Hex), 1.22–1.47 (5H, м, CH₃-CH₂-6, *cyclo*-Hex), 1.56 (2H, д, J = 5.3, CH(CH₃)-O-7), 1.73 (2H, м, *cyclo*-Hex), 1.90 (2H, м, *cyclo*-Hex), 2.05 (1H, м, CHCOOH), 2.45 (3H, с, CH₃-4'), 2.79 (2H, кв, J = 6.8, CH₃CH₂-6), 3.00 (2H, м, CH₂NH), 4.81–4.89 (1H, м, CH(CH₃)-O-7), 6.96 (1H, с, H-8), 7.12 (1H, с, H-5'), 7.94 (2H, уш. с, H-5, NH), 9.03 (1H, с, H-2).

N-{2-[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4H-хромен-7-ілокси]пропіоніл}триптофан (9и). Вихід 82 %; т.топл. 145–146 °С (ізопропіловий спирт); спектр ¹H ЯМР, δ, м.ч. (J, Гц): 1.17–1.26 (3H, м, CH₃CH₂-6), 1.47 (1.5H, д, J = 6.3, CH(CH₃)-O-7), 1.52 (1.5H, д, J = 6.3, CH(CH₃)-O-7), 2.47 (1.5H, с, CH₃-4'), 2.48 (1.5H, с, CH₃-4), 2.62–2.70 (2H, м, CH₃CH₂-6), 3.20 (2H, м, NHCHCH₂), 4.55–4.66 (1H, м, NHCHCH₂), 4.87 (0.5H, кв, J = 6.3, CH(CH₃)-O-7), 4.95 (0.5H, кв, J = 6.3, CH(CH₃)-O-7), 6.85–7.16 (5H, м, H-8, 5', 2^{indole}, 5^{indole}, 6^{indole}), 7.23 (0.5H, д, J = 7.6, H-7^{indole}), 7.32 (0.5H, д, J = 7.6, H-7^{indole}), 7.46 (0.5H, д, J = 7.6, H-4^{indole}), 7.53 (0.5H, д, J = 7.6, H-4^{indole}), 7.90 (1H, с, H-5), 8.00 (0.5H, уш. с, NH), 8.06 (0.5H, уш. с, NH), 9.01 (0.5H, с, H-2), 9.08 (0.5H, с, H-2), 10.57 (0.5H, уш. с, NH^{indole}), 10.70 (0.5H, уш. с, NH^{indole}).

N-{2-[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4H-хромен-7-ілокси]пропіоніл}метіонін (9і). Вихід 78 %; т.топл. 104–105 °С (ізопропіловий спирт); спектр ¹H ЯМР, δ, м.ч. (J, Гц): 1.30 (3H, т, J = 7.4, CH₃CH₂-6), 1.60 (3H, м, CH(CH₃)-O-7), 1.84–2.09 (5H, м, CHCH₂CH₂-SCH₃), 2.45 (5H, м, CH₃-4', CHCH₂CH₂-SCH₃), 2.79 (2H, кв, J = 7.4, CH₃CH₂-6), 4.31–4.41 (1H, м, CHCH₂CH₂-SCH₃), 4.91 (0.5H, кв, J = 6.4, CH(CH₃)-O-7), 4.98 (0.5H, кв, J = 6.4, CH(CH₃)-O-7), 7.02 (0.5H, с, H-8), 7.04 (0.5H, с, H-8), 7.14 (1H, с, H-5'), 7.93 (1H, с, H-5), 8.42 (1H, д, J = 7.9, NH), 9.04 (1H, с, H-2).

N-{2-[6-Етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4H-хромен-7-ілокси]пропіоніл}цитрулін (9к). Вихід 69 %; т.топл. 180–181 °С (ізопропіловий спирт); спектр ¹H ЯМР, δ, м.ч. (J, Гц): 1.29

(3H, т, J = 7.2, CH₃CH₂-6), 1.37–1.86 (7H, м, CH(CH₃)-O-7, NHCH(CH₂)₂CH₂NH), 2.45 (3H, с, CH₃-4'), 2.78 (2H, кв, J = 7.2, CH₃CH₂-6), 2.93–3.07 (2H, м, NHCH(CH₂)₂CH₂NHCONH₂), 4.18–4.29 (1H, м, NHCH(CH₂)₃), 4.97 (1H, м, CH(CH₃)-O-7), 5.21 (2H, уш. с, NH₂), 5.92 (2H, уш. с, NHCONH₂), 7.02 (0.5H, с, H-8), 7.04 (0.5H, с, H-8), 7.12 (1H, с, H-5'), 7.92 (1H, с, H-5), 8.34 (0.5H, уш. с, NH), 8.40 (0.5H, уш. с, NH), 9.03 (0.5H, с, H-2), 9.07 (0.5H, с, H-2).

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Аналіз викладених у попередньому розділі експериментальних даних показує, що обраний нами спосіб модифікації 7-гідрокси-6-етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4H-хромен-4-ону 1 є високореультативним та універсальним з огляду на різноманітність амінокислотних залишків, що були приєднані до базової молекули. Вихід цільових продуктів від задовільного до майже кількісного дозволяє рекомендувати представлені в роботі методики як препаративні для синтезу сполук цього класу.

Як і в попередніх наших роботах з модифікації бензопіронів амінокислотними фрагментами [8, 9], особливості хімічної поведінки активованих N-гідроксисукцинімідних естерів дозволяють здійснювати їх отримання та подальше перетворення на амінокислотні похідні як “one-pot” синтез (див. експериментальну частину, загальну методику синтезу сполук 8, 9) без виділення власне естерів 6 та 7 (схема 2). Контроль завершення утворення активованого естеру за допомогою ТШХ не викликає труднощів, оскільки відмінність значення R_f кислот 4, 5 від їх N-гідроксисукцинімідних естерів є суттєвою, а притаманна 3-тіазолілхромонам інтенсивна флуоресценція робить можливим виявлення на хроматограмах навіть слідових їх кількостей. Зазначимо, що час, необхідний для утворення активованого естеру оксидованої кислоти (3–4 год), практично не відрізняється від часу для естеру 2-оксипропіонової кислоти, не зважаючи на можливі стеричні перешкоди, пов'язані з наявністю додаткової метильної групи поряд з реакційним центром.

Положення сигналів протонів гетероциклічних та оксикислотних фрагментів у спектрах ¹H ЯМР (див. експериментальну частину) син-

тезованих речовин 8, 9 є досить стабільним і для похідних різних амінокислот майже не відрізняються. Натомість мультиплетність та хімічний зсув амідного протону *N*-ацилпохідних амінокислот 8, 9 є досить характеристичним для певного амінокислотного фрагменту, що стосується й інших протонів останнього. Точне положення сигналів протонів карбоксильних груп у спектрах ^1H ЯМР вихідних кислот 4, 5 та *N*-ациламінокислот 8, 9 не вдається встановити внаслідок обмінних процесів.

Для введення залишку α -пропіонової кислоти використовувалась рацемічна сполука, таким чином, кислота 5 також є рацемічною сумішшю двох енантіомерів. Модифікація такої сировини оптично активними та оптично чистими амінокислотами приводить до утворення двох діастереомерів у співвідношенні 1:1. І хоча, внаслідок подібності хімічних зсувів, ці дві сполуки досить часто не вдається розрізнити за допомогою спектрів ЯМР, в нашому випадку у спектрах ^1H ЯМР похідної аланіну 9а, лейцину 9е, триптофану 9и, метіоніну 9і та цитруліну 9к можна спостерігати подвійний набір деяких із сигналів зі співвідношенням інтенсивностей 1:1 (максимально відрізняються хімічні зсуви сигналів аналогічних протонів похідної триптофану 9и). Рівність співвідношення двох ізомерів практично не порушується і після кристалізації речовини. Найбільшою переважно є різниця хімічних зсувів амідного протону (до 0.1 м.ч.), меншою (0.05–0.03 м.ч.) — метиного протону оксипропіонового фрагменту та 8-го протону хромонової системи. Невелику, але помітну відмінність інколи мають сигнали Н-2 і Н-5 хронону (порядку 0.01 м.ч.), а сигнал розташованого далеко від асиметричного центру 5-го протону тiazолу співпадає для двох ізомерів. Такий вигляд спектрів ЯМР переконливо свідчить, що під час ацилювання аміногрупи з використанням методу активованих естерів оптично чиста амінокислота не зазнає рацемізації (інакше були б зареєстровані сигнали чотирьох діастереомерів).

ВИСНОВКИ. Використання *N*-гідроксисукциніміду для активації карбоксильної групи [6-етил-3-(4-метилтіазол-2-іл)-4-оксо-4*H*-хромен-7-ілокси]оцтової та 2-[6-етил-3-(4-метилтіазол-

2-іл)-4оксо-4*H*-хромен-7-ілокси]пропіонової кислоти у синтезі їх амінокислотних похідних є надійним препаративним методом, який забезпечує широку варіативність амінокислотних фрагментів та високі виходи цільових продуктів.

МОДИФИКАЦИЯ *N*-АМИНОКИСЛОТНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ ЧЕРЕЗ 2-ОКСИКИСЛОТНЫЙ ЛИНКЕР ПОЛОЖЕНИЯ 7 6-ЭТИЛ-3-(4-МЕТИЛТИАЗОЛ-2-ИЛ)-4*H*-ХРОМЕН-4-ОНА

С.В.Шилин, О.В.Шаблыкiна*, В.П.Хиля

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, ул. Владимирская, 64/13, Киев, 01601, Украина

* e-mail: shablykina@ukr.net

Исследована реакционная способность [6-этил-3-(4-метилтиазол-2-ил)-4-оксо-4*H*-хромен-7-илокси]уксусной кислоты и 2-[6-этил-3-(4-метилтиазол-2-ил)-4-оксо-4*H*-хромен-7-илокси]пропионовой кислоты в синтезе их аминокислотных производных, который проходит через стадию образования активированных *N*-гидроксисукцинимидных эфиров. Разработаны препаративные методики получения исходных 2-гетарилоксизамещенных кислот и целевых производных с аминокислотными остатками различной природы.

К л ю ч е в ы е с л о в а: [6-этил-3-(4-метилтиазол-2-ил)-4-оксо-4*H*-хромен-7-илокси]уксусная кислота, 2-[6-этил-3-(4-метилтиазол-2-ил)-4-оксо-4*H*-хромен-7-илокси]пропионовая кислота, метод активированных эфиров, *N*-гидроксисукцинимид, производные аминокислот.

MODIFICATION OF POSITION 7 OF 6-ETHYL-3-(4-METHYLTHIAZOL-2-YL)-4-OKSO-4*H*-CHROMENE-4-ONE BY *N*-AMINO ACID FRAGMENTS THROUGH HYDROXY ACID LINKER

S.V.Shilin, O.V.Shablykina*, V.P.Khilya

Kyiv National Taras Shevchenko University, 64/13 Volodymyrska Str., Kyiv, 01601, Ukraine

* e-mail: shablykina@ukr.net

The reactivity of [6-ethyl-3-(4-methylthiazol-2-yl)-4-oxo-4*H*-chromen-7-yloxy]acetic acid and 2-[6-ethyl-3-(4-methylthiazol-2-yl)-4-oxo-4*H*-chromen-7-yloxy]propionic acid in the synthesis of amino acid derivatives through activated *N*-hydroxysuccinimide esters formation was investigated. Preparative methods for obtaining of initial 2-hetaryloxy substituted acids and their targeted derivatives with different amino acid residues are presented.

К е у в о р д s: [6-ethyl-3-(4-methylthiazol-2-yl)-4-oxo-4H-chromen-7-yloxy]acetic acid, 2-[6-ethyl-3-(4-methylthiazol-2-yl)-4-oxo-4H-chromen-7-yloxy]propionic acid, activated ester method, N-hydroxysuccinimide, amino acid derivatives.

ЛІТЕРАТУРА

1. Хилія В.П., Гришко Л.Г., Вихман Д.В. Синтез и биологическая активность тиазольных аналогов изофлавонов // Хим.-фарм. журн. -1976. -**10**, № 8. -С. 74–78.
2. Хилія В.П., Казаков А.Л., Голубушина Г.М. и др. Синтез и гиполипидемическая активность 3-(4-тиазолил)-6-алкил-7-алкоксихромонов // Там же. -1981. -**15**, № 11. -С. 40–45.
3. Пат. РФ 2066322. 3-(4-Метил-2-тиазолил)-6-пропил-7-(1-метил-1-этоксикарбонил)метоксихромон, обладающий гипогликемическим, гиполипидемическим и аналептическим действием / Хилія В.П., Горбуленко Н.В., Чернов А.Н. и др. -Опубл. 1996.
4. Горбуленко Н.В., Туров А.В., Хилія В.П. Химия модифицированных флавоноидов. XVIII. Тиазольные аналоги изофлавонов. Гомологические и изомерные ряды // Химия гетероцикл. соединений. -1995. -№ 4. -С. 505–513.
5. Langmead C.J., Andrews S.P., Congreve M. et al. Identification of Novel Adenosine A_{2A} Receptor Antagonists by Virtual Screening // J. Med. Chem. -2012. -**55**, № 5. -Р. 1904–1909.
6. Гершкович А.А., Кибирев В.К. Химический синтез пептидов. -Киев: Наук. думка, 1992.
7. Anderson G.W., Zimmerman J.E., Callahan F.M. N-Hydroxysuccinimide Esters in Peptide Synthesis // J. Amer. Chem. Soc. -1963. -**85**. -Р. 3039.
8. Шокол Т.В., Семенюченко В.В., Шилин С.В. и др. Аминокислотные и дипептидные производные 2-(6-этил-4-оксо-3-(4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-4H-хромен-7-илокси)уксусной кислоты // Химия природн. соединений. -2005. -№ 5. -С. 435–439.
9. Шилин С.В., Гаразд М.М., Хилія В.П. Синтез дипептидных производных 3,4-замещенных 7-гидроксикумаринов // Там же. -2008. -№ 3. -С. 239–242.

REFERENCES

1. Khilya V.P., Grishko L.G., Vikhman D.V. Synthesis and biological activity of thiazole analogs of isoflavones. *Khim.-Farm. Zhurn.* 1976. **10** (8): 74. [in Russian].
2. Khilya V.P., Kazakov A.L., Golubushyna G.M., Melnyk V.N., Tkachuk T.M. Synthesis and hypolipidemic activity of 3-(4-thiazolyl)-6-alkyl-7-alkoxychromones. *Khim.-Farm. Zhurn.* 1981. **15** (11): 40. [in Russian].
3. Patent RF 2066322. Khilya V.P., Gorbulyenko N.V., Chernov A.N., Koval'ev V.N., Gulevskiy A.M., Lukyanchikov M.S., Vasilyev S.A. 3-(4-Methyl-2-thiazolyl)-6-propyl-7-(1-methyl-1-ethoxycarbonyl)methoxychromone with hypoglycemic, hypolipidemic and analeptic activity. 1996. [in Russian].
4. Gorbulyenko N.V., Turov A.V., Khilya V.P. Chemistry of modified flavonoids. XVIII. Thiazole analogs of isoflavones. Homologous and isomeric series. *Chem. Het. Compd.* 1995. **31** (4): 441.
5. Langmead C.J., Andrews S.P., Congreve M., Errey J.C., Hurrell E., Marshall F.H., Mason J.S., Richardson C.M., Robertson N., Zhukov A., Weir M. Identification of Novel Adenosine A_{2A} Receptor Antagonists by Virtual Screening. *J. Med. Chem.* 2012. **55** (5): 1904.
6. Hershkovich A.A., Kibirev V.K. *Chemical synthesis of peptides*. (Kiev: Naukova dumka, 1992). [in Russian].
7. Anderson G.W., Zimmerman J.E., Callahan F.M. N-Hydroxysuccinimide Esters in Peptide Synthesis. *J. Amer. Chem. Soc.* 1963. **85**: 3039.
8. Shokol T.V., Semenyuchenko V.V., Shilin S.V., Turov A.V., Ogorodniichuk A.S., Khilya V.P. Amino Acid and Dipeptide Derivatives of 2-(6-ethyl-4-oxo-3-(4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-4H-chromen-7-yloxy)acetic Acid. *Chem. Nat. Compd.* 2005. **41** (5): 533.
9. Shilin S.V., Garazd M.M., Khilya V.P. Synthesis of dipeptide derivatives of 3,4-substituted 7-hydroxycoumarins. *Chem. Nat. Compd.* 2008. **44** (3): 301.

Надійшла 24.01.2017

УДК 547.79

Ю.М.Воловенко, Т.В.Шокол*

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ α -АЦИЛ-2-(1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ И 1,3,4-ТИАДИАЗОЛИЛ)АЦЕТОНИТРИЛОВ

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64/13, Киев, 01601, Украина

* e-mail: shokol_tv@univ.kiev.ua

Исследовано ацилирование 2-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил) и 2-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетонитрилов ангидридами и галогенангидридами карбоновых кислот. Установлено, что соответствующие α -ацилпроизводные существуют в одной из хелатных форм — енамино-кетонной либо енольной. При взаимодействии α -хлорацетилпроизводных с триэтиламинол получены продукт внутримолекулярной циклизации, а с *m*- и *n*-аминобензойными и *n*-аминофенилуксусной кислотами — 2-амино-3-гетарил-4(5Н)кетопирролы, содержащие в первом положении молекулы фрагмент бензойной либо фенилуксусной кислот. Показана возможность модификации полученных кислот аминокислотными остатками.

Ключевые слова: 2-(4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)ацетонитрил, 2-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетонитрил, α -ацил-2-триазилацетонитрилы, α -ацил-2-тиадиазилацетонитрилы, 2-амино-3-гетарил-4(5Н)кетопирролы, *m*- и *n*-аминобензойные кислоты, *n*-аминофенилуксусная кислота, глицин.

ВВЕДЕНИЕ. Цикл работ Ф.С.Бабичева и сотрудников посвящен изучению ацилирования азагетарилацетонитрилов, содержащих ядра пиридина, хинолина, хиназолин-4-она, тиазола, бензотиазола, бензимидазола [1–7]. В продолжение предыдущих исследований в настоящей работе рассмотрено ацилирование гетарилацетонитрилов с ядрами пятичленных гетероциклов с тремя гетероатомами: 1,2,4-триазола и 1,3,4-тиадиазола. 2-(4-Фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил) и 2-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетонитрилы были получены в середине прошлого века [8–10], однако их реакционная способность практически не изучена: известны лишь реакции Губена–Геша [11, 12] и Кневенегеля [13–15]. Ацилирование данных нитрилов ранее не исследовалось.

Цель данной работы — изучение ацилирования 2-(4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил) (1) и 2-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) (2) ацетонитрилов ангидридами и галогенангидридами карбоновых кислот и дальнейших превращений α -хлорацетил производных этих гетарил-ацетонитрилов в реакциях с третичными ами-

нами и ароматическими аминокислотами, а также модификация кислотной функции полученных продуктов аминокислотными остатками.

ЭКСПЕРИМЕНТ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. Ацилирование нитрилов 1 и 2 уксусным и пропионовым ангидридами проводили при нагревании в присутствии триэтиламина, а янтарным ангидридом — в пиридине. Взаимодействие с этоксиалилхлоридом и хлорацетилхлоридом осуществляли при нагревании на водяной бане в диоксане в присутствии в качестве основания в первом случае триэтиламина, а во втором — пиридина. В результате были получены бесцветные кристаллические вещества — α -ацил-2-триазилил- и α -ацил-2-тиадиазилацетонитрилы 3 и 4 соответственно. Строение данных соединений может быть представлено тремя таутомерными формами — кетонной (А), енаминокетонной (В) и енольной (С). На основании спектральных данных (присутствие слабополюного, обменивающегося сигнала в области 11.91–14.91 м.д. в ЯМР ^1H спектрах и отсутствие сигнала СН в области 5 м.д., а также наличие интенсивной полосы

сопряженной нитрильной группы при $2185\text{--}2216\text{ см}^{-1}$ и широкой полосы поглощения водородной связи хелатного типа в области $3436\text{--}3449\text{ см}^{-1}$ в ИК-спектрах) можно исключить форму А и сделать заключение о существовании соединений в одной из хелатных форм В или С. Ранее было доказано существование подобных 2-пиридилзамещенных соединений в имино-кето форме В [16]:

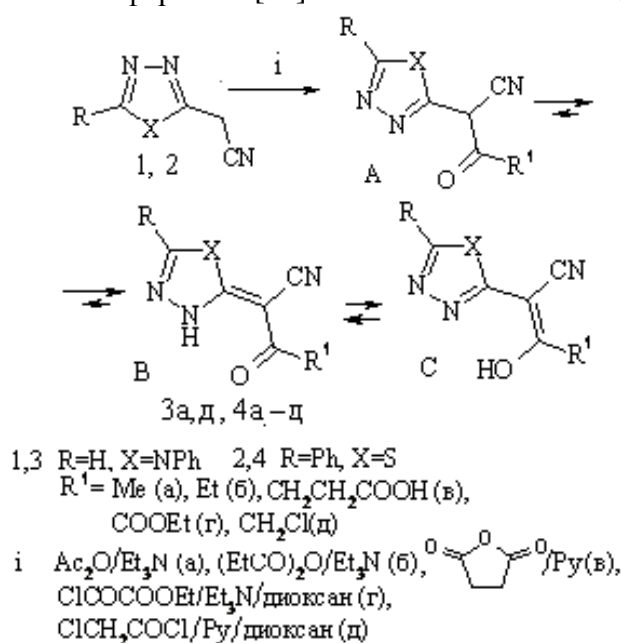


Схема 1.

Наличие подвижного атома галогена в α -хлорацетил-2-азагетарилацетонитрилах 3д и 4д и нуклеофильного центра — атома азота гетероциклического ядра — делает эти соединения удобными синтонами для дальнейших модификаций. В частности, при взаимодействии с аминами в зависимости от вида гетероцикла, вида и основности амина возможно алкилирование аминогруппы либо внутримолекулярное алкилирование. При кипячении продукта 3д в диоксане в присутствии триэтиламина был выделен продукт внутримолекулярной циклизации 6-оксо-1-фенил-5,6-дигидро-1H-пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-карбонитрил (5), о чем свидетельствуют в ИК-спектре силь-

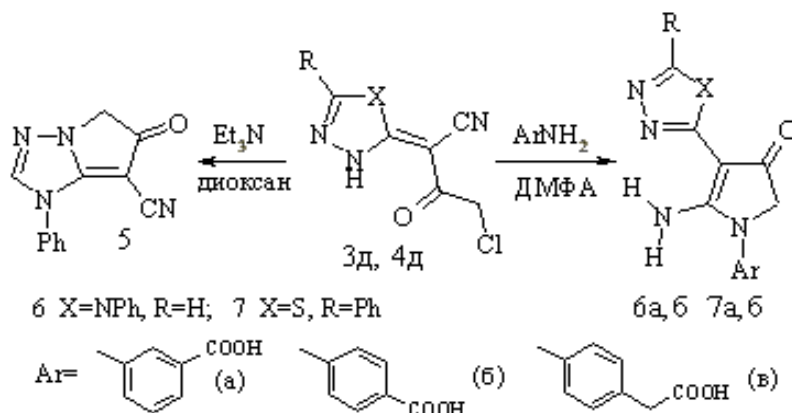


Схема 2.

ные полосы поглощения карбонильной (1664 см^{-1}) и сопряженной нитрильной групп (2198 см^{-1}), а в ЯМР 1H -спектре — смещение сигнала метиленовой группы на 0.28 м.д. в слабое поле по сравнению с исходным хлорметилпроизводным 3д.

При взаимодействии хлорметилпроизводных 3д и 4д с *мета*- и *пара*-аминобензойными и *пара*-аминофенилуксусной кислотами происходит алкилирование аминогруппы соответствующих кислот с последующим внутримолекулярным взаимодействием нитрильной и вторичной аминогрупп, в результате чего образуются 2-амино-3-гетарил-4(5H)кетопирролы с арильным заместителем в первом положении молекулы (6, 7). Для ЯМР 1H спектров данных соединений характерны двухпротонный синглет аминогруппы в области 7.67–8.52 м.д., метиленовой группы цикла при 3.98–4.40 м.д. и слабополюный уширенный сигнал карбоксильной группы при 12.73–12.89 м.д. В спектре производного фенилуксусной кислоты 6в присутствует синглет еще одной метиленовой группы при 3.54 м.д.

Карбоксильная группа в полученных соединениях 6, 7 позволяет модифицировать их путем введения аминокислотных остатков методом активированных сукцинимидных эфиров, что было продемонстрировано на примере соединения 7а. Сукцинимидный эфир 8 получали при взаимодействии кислоты 7а с N-гидроксисукцинимидом в смеси диоксан–ДМФА в присутствии N-этил-N'-диметиламинопропилкарбодиимида и без выделения вводили в

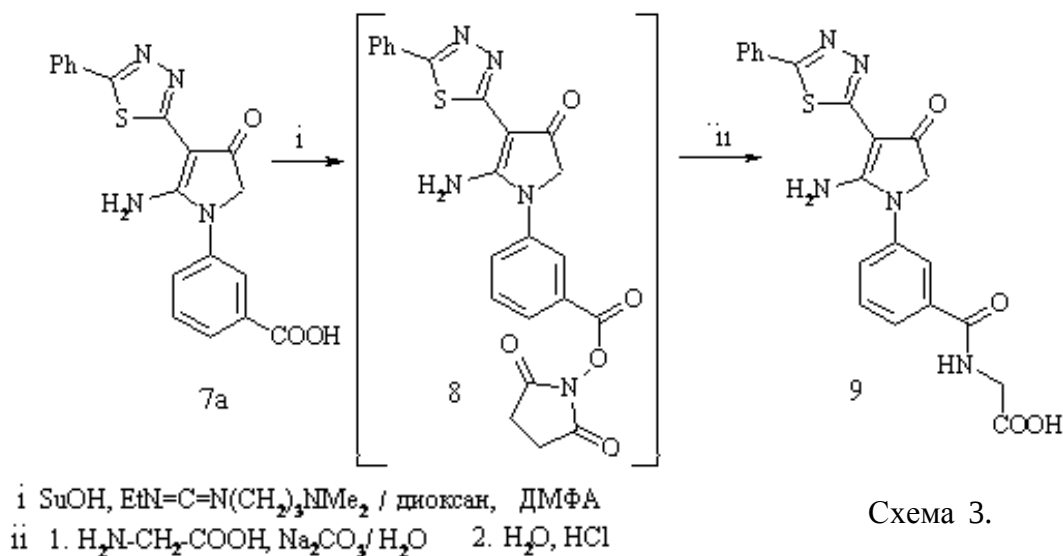


Схема 3.

реакцию с глицином в растворе Na_2CO_3 (схема 3).

После подкисления HCl было выделено производное глицина 9. В ЯМР ^1H спектре этого продукта присутствуют сигналы амино-группы (8.42 м.д.), метиленовой группы (4.36 м.д.), ароматических протонов, характерных для исходного соединения 7а, и появляются триплет NH (8.79 м.д.) и дублет CH_2 (3.96 м.д.) остатка глицина.

Таким образом, при ацилировании 2-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил) и 2-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетонитрилов ангидридами и галогенангидридами карбоновых кислот синтезированы соответствующие α -ацилпроизводные, при взаимодействии α -хлорацетилпроизводных с триэтиламинном получен продукт внутримолекулярной циклизации, а с *m*- и *n*-аминобензойными и *n*-аминофенилуксусной кислотами — 2-амино-3-гетарил-4(5Н)кетопирролы с фрагментом бензойной либо фенилуксусной кислот в первом положении молекулы. Показана возможность модификации полученных кислот аминокислотными остатками.

Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Merck 60 F_{254} . В качестве элюента использовали смесь хлороформ—метанол (9:1). Температуру плавления измеряли на блоке Кюфлера. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Varian Mercury-400 относительно ТМС (внутренний стандарт) в $\text{DMSO}-d_6$.

ИК-спектры записаны на спектрометре Perkin Elmer BX II в таблетках KBr . Данные элементного анализа получены с помощью прибора Vario Micro Cube.

α -Ацил-2-гетарилацетонитрилы (3а,д, 4а–д).
Общая методика. Раствор 5 ммоль соответствующего гетарилацетонитрила 1, 2 в 1.5 ммоль уксусного или пропионового ангидрида и 2 мл (1.5 ммоль) Et_3N кипятили 1 ч. К раствору 2 ммоль нитрила 2 в 2 мл пиридина добавили 0.22 г (2.2 ммоль) янтарного ангидрида и нагревали на водяной бане 5 ч. К раствору 2 ммоль нитрила 1, 2 в 3 мл диоксана добавили 2.2 ммоль Et_3N (для 4г) или пиридина (для 3д, 4д) и 2.2 ммоль этоксалилхлорида либо хлорацетилхлорида и нагревали на водяной бане 1 ч. Реакционную смесь разбавили водой, отфильтровали осадок, перекристаллизовали соединения 3а из этанола, 4б — из этилацетата, 3д, 4а, в–д — из диоксана.

3-Оксо-2-(4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)бутаннитрил (3а). Выход 26 %; т.пл. 232–233 °С (EtOH); спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 2.14 (3H, с, CH_3), 7.50–7.58 (5H, м, H_{Ph}), 8.55 (1H, с, H-5), 13.92 (1H, уш.с, NH..O). ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3449 (O..H-N), 2185 (CN).

Найдено, %: N 24.95. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: N 24.76.

3-Оксо-2-(4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-4-хлорбутаннитрил (3д). Выход 77 %; т.пл. 230–231 °С (диоксан); спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 4.23 (2H, с, CH_2), 7.55–7.58 (5H, м, H_{Ph}),

8.66 (1H, с, Н-5), NH обменялся с D₂O. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3449 (О..Н-Н), 2188 (CN).

Найдено, %: Cl 13.49; N 21.68.

C₁₂H₉ClN₄O. Вычислено, %: Cl 13.60; N 21.49.

3-Оксо-2-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бутаннитрил (4а). Выход 78 %; т.пл. 226–227 °С (диоксан); спектр ¹H ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 2.32 (3H, с, CH₃), 7.51–7.53 (3H, м, H_{Ph}), 7.87 (2H, д, J = 8.0, H_{Ph}), 14.90 (1H, уш.с, NH..O). ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3435 (О..Н-Н), 2195 (CN).

Найдено, %: N 17.47; S 13.04.

C₁₂H₉N₃OS. Вычислено, %: N 17.27; S 13.18.

3-Оксо-2-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-пентаннитрил (4б). Выход 97 %; т.пл. 189–190 °С (EtOAc); спектр ¹H ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 1.14 (3H, т, J = 7.2, CH₃), 2.65 (2H, к, J = 7.2, CH₂), 7.52–7.53 (3H, м, H_{Ph}), 7.86 (2H, д, J = 8.0, H_{Ph}), 14.91 (1H, уш.с, NH..O). ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3436 (О..Н-Н), 2197 (CN).

Найдено, %: N 16.54; S 12.33.

C₁₃H₁₁N₃OS. Вычислено, %: N 16.33; S 12.46.

5-Циано-4-оксо-5-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пентановая кислота (4в). Выход 83 %; т.пл. 226–227 °С (диоксан); спектр ¹H ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 2.54 (2H, т, J = 7.0, CH₂), 2.90 (2H, т, J = 7.0, CH₂), 7.51–7.52 (3H, м, H_{Ph}), 7.86 (2H, д, J = 8.0, H_{Ph}), 11.91 (1H, уш.с, NH..O), 14.97 (1H, уш.с, COOH). ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3436 (О..Н-Н), 2211 (CN), 1720 (C=O).

Найдено, %: N 16.54; S 12.33.

C₁₄H₁₁N₃O₃S. Вычислено, %: N 13.95; S 10.64.

Этил 3-циано-2-оксо-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропаноат (4г). Выход 81 %; т.пл. 244–245 °С (диоксан); спектр ¹H ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 1.37 (3H, т, J = 7.2, CH₃), 4.33 (2H, к, J = 7.2, CH₂), 7.54–7.56 (3H, м, H_{Ph}), 7.92 (2H, д, J = 8.0, H_{Ph}), NH обменялся с D₂O. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3436 (О..Н-Н), 2216 (CN), 1733 (C=O).

Найдено, %: N 14.06; S 10.39.

C₁₄H₁₁N₃O₃S. Вычислено, %: N 13.95; S 10.64.

3-Оксо-2-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-хлорбутаннитрил (4д). Выход 91 %; т.пл. 232–233 °С (диоксан); спектр ¹H ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 4.44 (2H, с, CH₂), 7.53–7.54 (3H, м, H_{Ph}), 7.89 (2H, д, J = 8.0, H_{Ph}), NH обменялся с D₂O. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3448 (О..Н-Н), 2196 (CN).

Найдено, %: Cl 12.86; N 15.02; S 11.62. C₁₂H₈ClN₃OS. Вычислено, %: Cl 12.77; N 15.13; S 11.54.

6-Оксо-1-фенил-5,6-дигидро-1H-пиррол-[1,2-b][1,2,4]триазол-7-карбонитрил (5). К раствору 0.52 г (2 ммоль) 3-оксо-2-(4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-4-хлорбутаннитрила (3д) в 5 мл диоксана добавили 0.5 мл (4 ммоль) Et₃N и кипятили 24 ч (контроль по ТСХ), разбавили водой, отфильтровали осадок. Выход 71 %; т.пл. 264–265 °С (ДМФА); спектр ¹H ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 4.51 (2H, с, CH₂), 7.58–7.64 (5H, м, H_{Ph}), 8.87 (1H, с, Н-2). ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2198 (CN), 1664 (C=O).

Найдено, %: N 25.15. C₁₂H₈N₄O. Вычислено, %: N 24.99.

2-Амино-1-арил-3-гетарил-4(5H)кетопирролы (6а,в, 7а,б). Общая методика. Раствор 5 ммоль соответствующего α -хлорацетил-2-гетарилацетонитрила 3д, 4д и 10 ммоль или *n*-аминобензойной либо *n*-аминофенилуксусной кислот в 3 мл ДМФА грели на водяной бане 2 ч, отфильтровали осадок либо разбавили 50 мл воды и отфильтровали осадок, перекристаллизовали из ДМФА.

3-[5-Амино-3-оксо-4-(4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-1-пирролил]-бензойная кислота (6а). Выход 55 %; т.пл. выше 300 °С (ДМФА); спектр ¹H ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 4.03 (2H, с, CH₂), 7.39–7.42 (5H, м, H_{Ph}), 7.54 (1H, т, J = 8.0, Н-5'), 7.56 (1H, д, J = 8.0, Н-6'), 7.72 (2H, с, NH₂), 7.83 (1H, д, J = 8.0, Н-4'), 7.91 (1H, с, Н-2'), 8.47 (1H, с, Н-5), 12.89 (1H, уш.с, COOH). ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3386 (ОН), 3282 (NH₂ асим), 3226 (NH₂ сим), 1702 (C=O).

Найдено, %: N 19.50. C₁₉H₁₅N₅O₃. Вычислено, %: N 19.38.

2-{3-[5-амино-3-оксо-4-(4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-1-пирролил]фенил}уксусная кислота (6в). Выход 72 %; т.пл. 156–157 °С (ДМФА); спектр ¹H ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 3.54 (2H, с, CH₂), 3.98 (2H, с, CH₂), 7.30–7.44 (9H, м, H_{Ph}), 7.67 (2H, с, NH₂), 8.39 (1H, с, Н-5), COOH обменялся с D₂O. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3448 (ОН), 3179 (NH₂ асим), 3126 (NH₂ сим), 1696 (C=O).

Найдено, %: N 18.59. C₂₀H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: N 18.66.

3-[5-Амино-3-оксо-4-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1H-1-пирролил]бензойная кислота (7a). Выход 77 %; т.пл. выше 300 °С (ДМФА); спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 4.35 (2H, с, CH_2), 7.43–7.51 (3H, м, H_{Ph}), 7.60 (1H, т, $J = 8.0$, H-5'), 7.70 (1H, д, $J = 8.0$, H-6'), 7.90–7.95 (3H, м, H-4', H-2, H-6), 8.02 (1H, с, H-2'), 8.39 (2H, с, NH_2), COOH обменялся с D_2O . ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3450 (OH), 3386 (NH_2 асим), 3260 (NH_2 сим), 1701 ($\text{C}=\text{O}$).

Найдено, %: N 14.90; S 8.41.

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 14.81; S 8.47.

4-[5-Амино-3-оксо-4-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1H-1-пирролил]бензойная кислота (7b). Выход 77 %; т.пл. выше 300 °С (ДМФА); спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 4.40 (2H, с, CH_2), 7.43–7.50 (3H, м, H_{Ph}), 7.58 (2H, д, $J = 8.0$, H-2', H-6'), 7.94 (2H, д, $J = 8.0$, H-2, H-6), 8.04 (2H, д, $J = 8.0$, H-3', H-5'), 8.52 (2H, с, NH_2), 12.73 (1H, уш.с, COOH). ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3396 (OH), 3303 (NH_2 асим), 3260 (NH_2 сим), 1701 ($\text{C}=\text{O}$).

Найдено, %: N 14.85; S 8.39.

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 14.81; S 8.47.

2-{3-[5-Амино-3-оксо-4-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1H-1-пирролил]-фенилкарбоксамидо}уксусная кислота (9). К раствору 0.56 г (1.5 ммоль) кислоты 7a, полученному при нагревании в смеси 10 мл диоксана и 23 мл ДМФА, при перемешивании добавили 0.23 г (2 ммоль) N-гидроксисукцинимид и 0.21 мл (2 ммоль) N-этил-N'-диметиламинопропилкарбодиимида и перемешивали при комнатной температуре 5.5 ч (контроль по ТСХ). В реакционную смесь добавили раствор 0.1 г (0.9 ммоль) Na_2CO_3 и 0.14 г (1.8 ммоль) глицина в 5 мл воды, разбавили 10 мл воды и перемешивали 2 ч. Реакционную смесь вылили в 150 мл воды, подкислили HCl до pH 2, отфильтровали выпавший осадок, высушили, прокипятили в EtOH . Выход 89 %; т.пл. 255–256 °С (EtOH); спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 3.96 (1H, д, $J = 5.6$, CH_2COOH), 4.36 (2H, с, CH_2), 7.45–7.49 (3H, м, H_{Ph}), 7.59–7.62 (2H, м, H-5', H-6'), 7.83 (1H, д, $J = 7.2$, H-4'), 7.94–7.96 (3H, м, H-2, H-6, H-2'), 8.42 (2H, уш.с, NH_2), 8.79 (1H, т, $J = 5.6$, NH), COOH обменялся с D_2O . ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} :

3400 (OH), 3299 (NH_2 асим), 3064 (NH_2 сим), 1748 ($\text{C}=\text{O}$), 1720 ($\text{C}=\text{O}$).

Найдено, %: N 16.23; S 7.14.

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 16.08; S 7.36.

СИНТЕЗ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ α -АЦИЛ-2-(1,2,4-ТРИАЗОЛІЛ І 1,3,4-ТІАДІАЗОЛІЛ)АЦЕТОНИТРИЛІВ

Ю.М.Воловенко, Т.В.Шокол*

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,

вул. Володимирська, 64/13, Київ, 01601, Україна

* e-mail: shokol_tv@univ.kiev.ua

Досліджено ацилювання 2-(4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл) і 2-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетонітрилів ангідридами і галогенангідридами карбонових кислот. Встановлено, що відповідні α -ацилпохідні існують в одній з хелатних форм: енамінокетонній або енольній. При взаємодії α -хлорацетилпохідних з триетиламіном одержано продукт внутрішньомолекулярної циклізації, а з *m*- і *n*-амінобензойними і *n*-амінофенілоцтовою кислотами — 2-аміно-3-гетарил-4(5H)кетопіроли, що містять у першому положенні молекули фрагмент бензойної або фенілоцтової кислот. Показано можливість модифікації одержаних кислот амінокислотними залишками.

К л ю ч о в і с л о в а: 2-(4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)ацетонітрил, 2-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетонітрил, α -ацил-2-триазолілацетонітрили, α -ацил-2-тіадіазолілацетонітрили, 2-аміно-3-гетарил-4(5H)кетопіроли, *m*- і *n*-амінобензойні кислоти, *n*-амінофенілоцтова кислота, гліцин.

SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF α -ACYL-2-(1,2,4-TRIAZOLYL AND 1,3,4-THIADIAZOLYL)ACETONITRILES

Yu.M. Volovenko, T.V. Shokol*

Kyiv National Taras Shevchenko University,
64/13 Volodymyrska Str., Kyiv, 01601, Ukraine

* e-mail: shokol_tv@univ.kiev.ua

Acylation of 2-(4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl) and 2-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetonitriles with anhydrides and carboxylic acid halides was studied. The corresponding α -acyl derivatives were found to exist in one of chelated forms: enamino-ketone or enol. The interaction of α -chloroacetyl derivatives with triethylamine resulted in intramolecular cyclization product, and the reaction with *m*- and

p-aminobenzoic or *p*-aminophenylacetic acids resulted in 2-amino-3-hetaryl-4(5H)oxopyrroles with benzoic or phenylacetic acid fragment in the first position. The possibility of modifying of such acids with amino acid fragments was shown.

К е у о р д с: 2-(4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-acetonitrile, 2-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetonitrile, α -acyl-2-triazolylacetonitriles, α -acyl-2-thiadiazolylacetonitriles, 2-amino-3-hetaryl-4(5H)oxopyrrole, *m*- and *p*-aminobenzoic acids, *p*-aminophenylacetic acid, glycine.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев Ф.С., Воловенко Ю.М. Реакция α -цианометильных производных азатетероциклов с ангидридами карбоновых кислот // Химия гетероцикл. соединений. -1975. -**11**, № 7. -С. 1005.
2. Бабичев Ф.С., Воловенко Ю.М. Взаимодействие ангидрида монохлоруксусной кислоты с 2-цианометиллазинами // Там же. -1976. -**12**, № 8. -С. 1147.
3. Бабичев Ф.С., Воловенко Ю.М., Олейник А.А. Реакция α -цианометиллазатетероциклов с хлорангидридами и ангидридами α -галогенкарбоновых кислот // Химия гетероцикл. соединений. -1977. -**13**, № 11. -С. 1515–1517.
4. Бабичев Ф.С., Воловенко Ю.М. Ацилирование α -цианометиллазатетероциклов // Укр. хим. журн. -1977. -**43**, № 1. -С. 41–43.
5. Воловенко Ю.М., Кутров Г.П., Сидоренко В.М., Бабичев Ф.С. Ацилирование 2-цианометилбензимидазола // Докл. АН УССР. Сер. Б. -1983. № 10. -С. 38–40.
6. Воловенко Ю.М., Дубинина Г.Г., Шокол Т.В., Бабичев Ф.С. Ацилирование 3,4-дигидро-4-оксо-2-хиназолилацетонитрила // Докл. АН Украины. -1994. -№ 10. -С. 126–128.
7. Воловенко Ю.М., Блюмин Е.В., Шокол Т.В. и др. Синтез производных 2-цианометиллазатетероциклов // Химия гетероцикл. соединений. -1997. -**33**, № 4. -С. 520–522.
8. Papini P., Checci S., Ridi M. Some derivatives of 3-imino-5-oxopyrazolidine and of cyanoacetylhydrazine // Gazz. Chim. Ital. -1954. -**84**. -Р. 769–780.
9. Checchi S., Ridi M. Derivatives of 5-aminopyrazole. IV. Synthesis of heterocyclic derivatives // Ibid. -1957. -**87**. -Р. 597–614.
10. Eilingsfeld H. Competing ring closures of acylhydrazines // Chem. Ber. -1965. -**98**, № 4. -Р. 1308–1321.
11. Шокол Т.В., Семенюченко В.В., Хиля В.П. 2-*R*-7-Гидрокси-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазолил-2)-6-этилхромоны // Химия гетероцикл. соединений.

-2004. -**40**, № 12. -С. 1840–1848.

12. Шокол Т.В., Туров В.А., Туров А.В. и др. 3-(4-Фенил-1,2,4-триазол-3-ил)хромоны // Там же. -2005. -**41**, № 11. -С. 1676–1684.
13. Воловенко Ю.М., Шокол Т.В. Удобный метод аннелирования пиридинового цикла к ядрам азатетероциклов // Там же. -2003. -**39**, № 4. -С. 629–631.
14. Шокол Т.В., Лозинский О.А., Ткачук Т.М., Хиля В.П. 7-Гидрокси-3-фенокси-8-формилхромоны — аналоги природных флавоноидов // Химия природн. соединений. -2009. -**45**, № 3. -С. 298–302.
15. Semenichenko V., Garazd Ya., Garazd M. et al. Highly efficient glucosylation of flavonoids // Monatsh. Chem. -2009. -**140**, № 12. -Р. 1503–1512.
16. Воловенко Ю.М., Немазаный А.Г., Шокол Т.В. и др. 2-Амино-5,6-дигидро-4-(1*H*)пиридоны // Укр. хим. журн. -1990. -**56**, № 9. -С. 958–960.

REFERENCES

1. Babichev F.S., Volovenko Yu.M. Reaction of α -cyanomethyl derivatives of azaheterocycles with carboxylic acid anhydrides. *Chem. Het. Comp.* 1975. **11** (7): 881.
2. Babichev F.S., Volovenko Yu.M. Reaction of monochloroacetic anhydride with 2-cyanomethylazines. *Chem. Het. Comp.* 1976. **12** (8): 1147.
3. Babichev F.S., Volovenko Yu.M., Oleinik A.A. Reaction of α -cyanomethylazaheterocycles with α -halo carboxylic acid chlorides and anhydrides. *Chem. Het. Comp.* 1977. **13** (11): 1211.
4. Babichev F.S., Volovenko Yu.M. Acylation of α -cyanomethylazaheterocycles. *Ukr. J. Chem.* 1977. **43** (1): 41. [in Russian].
5. Volovenko Yu.M., Kutrov G.P., Sidorenko V.M., Babichev F.S. Acylation of 2-cyanomethylbenzimidazole. *Dokl. AN Ukr.SSR. Ser. B.* 1983. (10): 38. [in Russian].
6. Volovenko Yu.M., Dubinina G.G., Shokol T.V., Babichev F.S. Acylation of 3,4-dihydro-4-oxo-2-quinazolylacetonitrile. *Dokl. AN of Ukraine.* 1994. (10): 126. [in Russian].
7. Volovenko Yu.M., Blyumin E.V., Shokol T.V., Dubinina G.G., Babichev F.S. Synthesis of 2-cyanomethylazaheterocycles. *Chem. Het. Comp.* 1997. **33** (4): 445.
8. Papini P., Checci S., Ridi M. Some derivatives of 3-imino-5-oxopyrazolidine and of cyanoacetylhydrazine. *Gazz. Chim. Ital.* 1954. **84**: 769.
9. Checchi S., Ridi M. Derivatives of 5-aminopyrazole. IV. Synthesis of heterocyclic derivatives *Gazz. Chim. Ital.* 1957. **87**: 597.

10. Eilingsfeld H. Competing ring closures of acylhydrazines. *Chem. Ber.* -1965. -**98** (4): 1308.
11. Shokol T.V., Semenyuchenko V.V., Khilya V.P. 2-R-6-ethyl-7-hydroxy-3-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazolyl-2)chromones. *Chem. Het. Comp.* 2004. **40** (12): 1588.
12. Shokol T.V., Turov V.A., Turov A.V., Krivokhizha N.V., Semenyuchenko V.V., Khilya V.P. 3-(4-Phenyl-1,2,4-triazol-3-yl)chromones. *Chem. Het. Comp.* 2005. **41** (11): 1411.
13. Volovenko Yu.M., Shokol T.V. Convenient method for the annelation of pyridine ring to azaheterocyclic systems. *Chem. Het. Comp.* 2003. **39** (4): 545.
14. Shokol T.V., Lozinski O.A., Tkachuk T.M., Khilya V.P. 7-Hydroxy-3-phenoxy-8-formylchromones, analogs of natural flavonoids. *Chem. Nat. Comp.* 2009. **45** (3): 350.
15. Semeniuchenko V., Garazd Ya., Garazd M., Shokol T., Groth U., Khilya V. Highly efficient glucosylation of flavonoids. *Monatsh. Chem.* 2009. **140** (12): 1503.
16. Volovenko Yu.M., Nemazaniy A.G., Shokol T.V., Kornilov M.Yu., Babichev F.S. 2-Amino-5,6-dihydro-4-(1H)pyridones. *Ukr. J. Chem.* 1990. **56** (9): 958. [in Russian].

Поступила 10.01.2017