

## РЕЗЮМЕ

Исследовано взаимодействие 5-замещенных 2-нитротифенов с арилациетонитрилами в щелочной среде. Установлено, что в этих условиях нитрогруппа восстанавливается до нитрозогруппы без замыкания изоксазольного цикла и образуются 2-гидроксиимино-5-R-тиофен-3-илиден)арилациетонитрилы.

## SUMMARY

The reactions between derivatives of 2-nitrothiophene and arylacetoneitriles in the presence of potassium hydroxide have been carried out. It was found that under this condition nitro group is reduced to nitroso group, but isoxazole cycle is not formed. (2-Hydroxyimino-5-R-thiophen-3-ylidene)arylacetonitrile have been obtained.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Makosza M. Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Heterocyclic Chemistry / M. Makosza, K. Wojciechowski // Chemical Reviews. – 2004 – Vol. 104. – P. 2631–2666.
2. Davis R. B. The Condensation of Aromatic Nitro Compounds with Arylacetonitriles. II. Some para-Substituted Nitrobenzenes / R. B. Davis, L. C. Pizzini // Journal of Organic Chemistry. – 1960. – Vol. 25. – P. 1884–1888.
3. Makosza M. Reakcje anionow organicznych. XL. Nowe pochodne 2-aminobenzofenonow z podstawnikami elektronoakceptorowymi w pozycji 5 / M. Makosza, A. Zielinska // Roczniki Chemii. – 1972. – Vol. 46. – P. 955–961.
4. Синтез 3-арилбензо[с]ізоксазолів із фрагментами азолів у положенні 5 / Ю. Тесленко, Н. Радь, Н. Походило [та ін.] // Вісник Львівського університету. Серія Хімія. – 2006. – Вип. 47. – С. 162–168.
5. Vejdelek Z. Psychotropic derivatives of 5-phenyl-7-chloro-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-one and contribution to the synthesis of its 5-(2-chlorophenyl) analogue / Z. Vejdelek, M. Rajsner, A. Dlabac // Collection of Czechoslovak Chemical Communications. – 1980. – Vol. 45. – P. 3593–3615.
6. Vejdelek Z. Reactions of 4-chloro-1-nitrobenzene with o-substituted phenylacetoneitriles; synthesis of 8-chloro-1-methyl(and methylthiomethyl)-6-(2-substituted phenyl)-4H-s-triazolo[4,3-1]-1,4-benzodiazepines / Z. Vejdelek, J. Holubek, M. Ryska // Collection of Czechoslovak Chemical Communications. – 1987. – Vol. 52. – P. 2545–2563.

*Поступило до редакції 10.06.2009 р.*

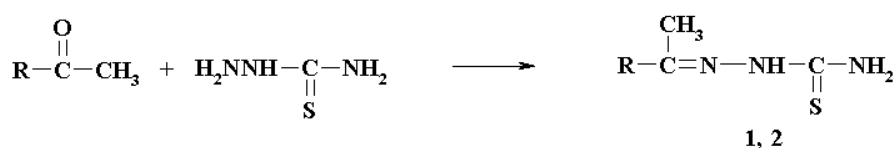
*Г. А. Суботіна, О. В. Скрипська, П. І. Ягодинець, Я. Ю. Тевтуль  
Чернівецький національний університет ім. Юрія Федьковича*

УДК 544.16:547.66

## ВИКОРИСТАННЯ ЗАМІЩЕНИХ 3-АЦЕТИЛКУМАРИНІВ ДЛЯ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛУ, ПІРИДИНУ ТА ПІРИМІДИНУ

Кумарини характеризуються широким спектром фізіологічної та фармакологічної активності. Кумаринове ядро входить до складу багатьох природних сполук, які мають різноманітну біологічну активність. Сполуки кумаринового ряду - як природного так і синтетичного походження знайшли застосування як перспективні субстанції в медичній практиці (антикоагулянти, антибіотики, антналергени), а також в різних областях техніки [1-6]. Особливий інтерес як потенційні біологічно активні речовини представляють сполуки, які містять в своїй структурі 4-тіазолідоновий цикл [7]. Одним з перспективних напрямків одержання даних сполук є використання тіосемікарбазонів 3-ацетилкумарину та 3-( $\omega$ -бромацетил)-6-бромокумарину [8].

Синтез вихідних тіосемікарбазонів здійснений на основі 3-ацетил-6-бромо- і 6-фенілазокумаринів [9,10] та тіосемікарбазиду в оцтовій кислоті та етанолі (схема 1).

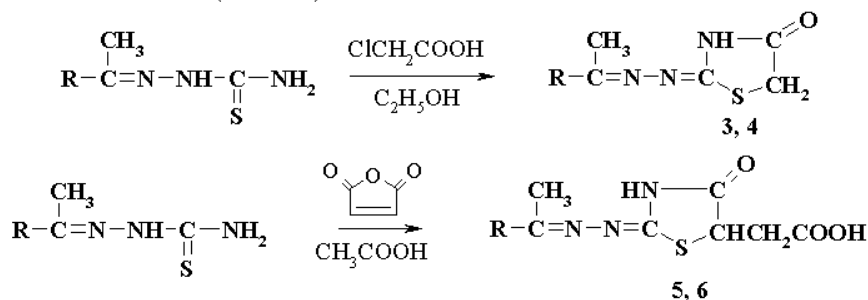


1, 2

R = 3-(6-бромокумариніл) (1), 3-(6-фенілазокумариніл) (2)

Схема 1

Використання одержаних тіосемікарбазонів **1**, **2** у реакції гетероциклізації із моноклороцтовою кислотою в етанолі, а з малеїновим ангідридом - в оцтовій кислоті дозволило одержати ряд сполук **3-6**, які містять 4-тіазолідоновий цикл (схема 2).

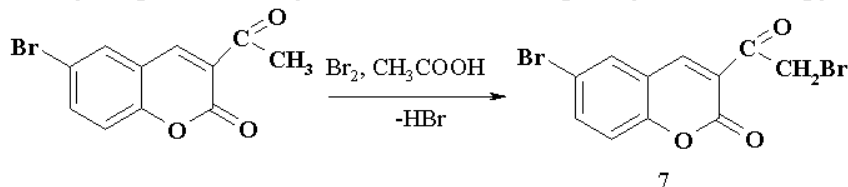


R = 3-(6-бромокумариніл) (3, 5), 3-(6-фенілазокумариніл) (4, 6)

Схема 2

В ІЧ спектрах сполук **3-6** характеристичні смуги поглинання валентних коливань групи C=O 4-тіазолідонового циклу спостерігаються в області 1640-1650 см<sup>-1</sup>. Наявність карбоксильної групи у сполуках **5, 6** підтверджується смугами поглинання OH-групи при 2800-3100 см<sup>-1</sup>, а CO-групи при 1720 см<sup>-1</sup>.

Бромовання 6-бромо-3-ацетилкумарину в оцтовій кислоті відбувається без участі подвійного зв'язку піронового циклу, а бромом заміщується тільки атом гідрогену ацетильної групи (схема 3).



7

Схема 3

В ІЧ спектрі 3-(ω-бромацетил)-6-бромокумарину **7** спостерігається смуга валентних коливань групи C=O піронового циклу при 1745 см<sup>-1</sup>, а коливання карбонільної групи бромацетильного фрагменту – при 1700 см<sup>-1</sup>.

Наявність у сполуці **7** бромацетильної групи дала можливість здійснити реакцію алкілування піридину і одержати четвертинну сіль **8** (схема 4).

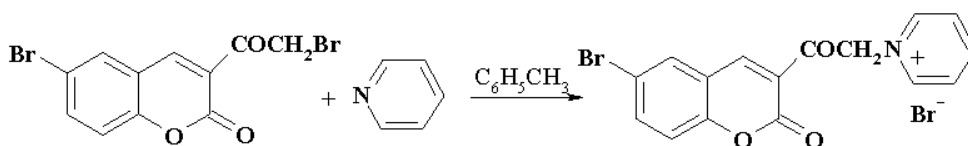


Схема 4

В ІЧ спектрі четвертинної солі **8** виявляється характеристична смуга поглинання валентних коливань групи C=O лактонного фрагменту кумаринового циклу при 1725 см<sup>-1</sup>, поглинання ж оксогрупи спостерігається при 1680 см<sup>-1</sup>, а коливання зв'язку N-CH<sub>2</sub> – при 3400 см<sup>-1</sup> [11].

У препаративному відношенні представляє інтерес використання четвертинної солі **8** в реакціях гетероциклізації, що дає можливість одержання різних типів гетероциклічних похідних кумарину. Серед представників структур, що містять кумарин і гетероцикли з вузловим атомом нітрогену, знайдені препарати з високою фармакологічною [12, 13], зокрема протипухлинною, активністю [14, 15].

Конденсацією четвертинної солі **8** з бензальацетофеноном одержано 6-[3-(6-бромокумариніл)]-2,4-дифенілпіридин **9**. Утворення сполуки відбувається згідно схеми Міхаєля [16] і включає ряд стадій (схема 5).

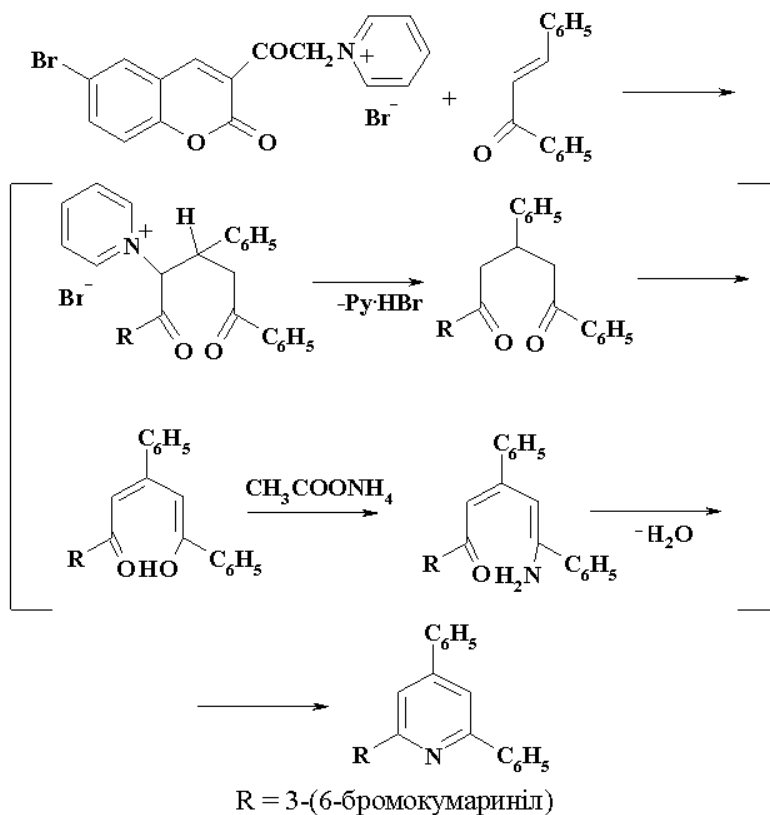


Схема 5

На першій стадії відбувається утворення C-C зв'язку між атомом карбону метиленової групи солі і позитивно зарядженим кінцем диполя у ненасиченому кетоні. Далі проходить відщеплення піридиній-катиону та утворення енольної форми, яка у присутності ацетату амонію переходить в амін. Після відщеплення води утворюється заміщений піридин.

В умовах реакції Манніха [17] взаємодією четвертинної солі **8** з 4-бромобензальдегідом одержано кумариновмісний піримідин **10** (схема 6).

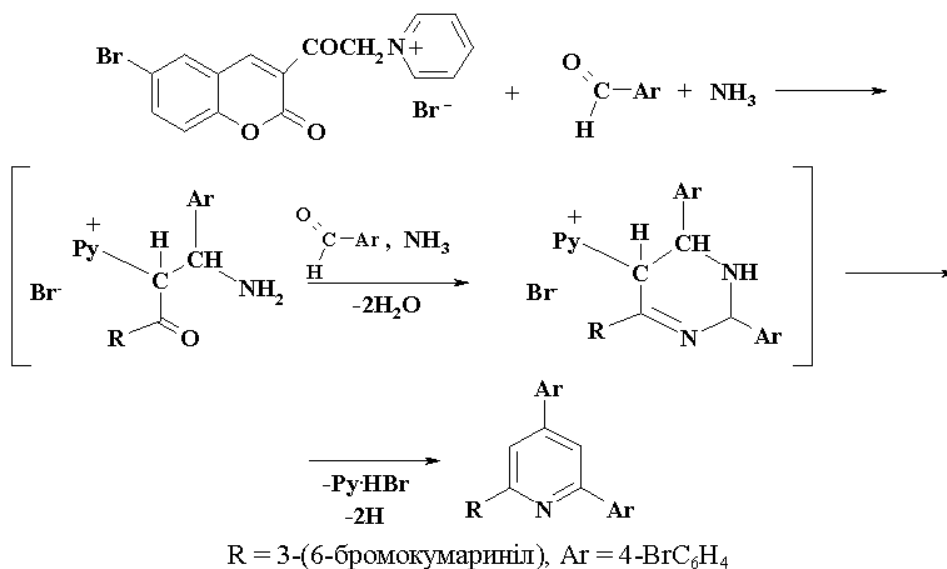


Схема 6

На першій стадії утворюється зв'язок між карбаніоном солі і карбкатионом 4-бромобензальдегіду. Виділення води і приєднання амоніаку приводить до утворення амінометилпохідної піридинієвої солі, яка при взаємодії з наступною молекулою 4-бромобензальдегіду в присутності аміаку утворює нестійкий 2,3,4,5-тетрагідропіримідин. В результаті відщеплення піридинієвого фрагменту і ароматизації системи утворюється заміщений піримідин **10**.

В ІЧ спектрах продуктів **9**, **10** смуга поглинання зв'язку C=N нітрогеновмісних гетероциклів спостерігається в області 1630-1635 см<sup>-1</sup>, а характеристичні смуги поглинання валентних коливань групи C=O піронового циклу – в області 1715-1720 см<sup>-1</sup>.

Виходи та дані елементного аналізу синтезованих сполук **1-10** наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Виходи, температури топлення та дані елементного аналізу сполук 1-10

Сполука	Вихід, %	Формула	T <sub>топл.</sub> , °C	Br, %		N, %		S, %	
				Знайдено	Обчислено	Знайдено	Обчислено	Знайдено	Обчислено
<b>1</b>	64	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	164-166	23.62	23.48	12.62	12.35	9.28	9.42
<b>2</b>	90	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	220-222	–	–	18.93	19.16	8.90	8.77
<b>3</b>	64	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	142-146	21.08	21.02	10.86	11.05	8.35	8.43
<b>4</b>	79	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	226-228	–	–	17.41	17.27	7.75	7.91
<b>5</b>	65	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	195-197	18.45	18.23	9.74	9.59	7.21	7.32
<b>6</b>	62	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	155-156	–	–	15.01	15.11	7.14	6.92
<b>7*</b>	96	C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> Br <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	195-196	46.24	46.19	–	–	–	–
<b>8</b>	80	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	276-276	37.68	37.59	3.42	3.29	–	–
<b>9</b>	90	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> BrNO <sub>2</sub>	322-324	17.67	17.59	3.16	3.08	–	–
<b>10</b>	66	C <sub>25</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	182-184	39.18	39.09	4.71	4.57	–	–

\* Одержана в хлороформі [9]. T<sub>топл.</sub> 194 °C.

Таким чином, кумариновмісні тіосемікарбазони є зручними синтонами для одержання похідних тіазолідону, а конденсація кумариновмісних четвертинних солей піридинію з бензальацетофеноном і 4-нітробензальдегідом дозволяє синтезувати ряд нових похідних піридину та піримідину.

#### Експериментальна частина

##### Тіосемікарбазон 3-ацетил-6-бромокумарину **1**.

Суміш 1.34 г (0.005 моль) 3-ацетил-6-бромокумарину та 0.46 г (0.005 моль) тіосемікарбазиду в 40 мл оцтової кислоти кип'ятили впродовж 2 год. Після охолодження осад відфільтрували, промивали водою та висушували на повітрі. Залишок перекристалізували з оцтової кислоти. Виходи, температури топлення і дані елементного аналізу синтезованих сполук **1-10** наведені в табл. 1.

##### Тіосемікарбазон 3-ацетил-6-фенілазокумарину **2**.

Суміш 1.46 г (0.004 моль) 3-ацетил-6-фенілазокумарину та 0.46 г (0.005 моль) тіосемікарбазиду в 30 мл етилового спирту кип'ятили впродовж 2,5 год. Після охолодження осад відфільтрували, промивали водою та висушували на повітрі. Залишок перекристалізували з оцтової кислоти.

##### 2-[1-(6-Бromo-3-кумариніл)етилідингідрозо]-4-тіазолідон **3**.

Суміш 0.43 г (0.00125 моль) тіосемікарбазону 3-ацетил-6-бромокумарину та 0.12 г (0.00125 моль) монохлороцтової кислоти в 17.5 мл етилового спирту кип'ятили впродовж 3 год. Осад, що випав відфільтрували, промивали водою та висушували на повітрі. Залишок перекристалізували з суміші ДМФА-етанол (1:2). Аналогічно одержано 2-[1-(6-Фенілазо-3-кумариніл)етилідингідрозо]-4-тіазолідон **4**.

##### 5-Карбоксиметил-2-[1-(6-бромо-3-кумариніл)етилідингідрозо]-4-тіазолідон **5**.

До розчину 0.43 г (0.00125 моль) тіосемікарбазону 3-ацетил-6-бромокумарину в 10 мл оцтової кислоти додавали розчин 0.123 г (0.00125 моль) малеїнового ангідриду в 5 мл оцтової кислоти. Одержану суміш кип'ятили впродовж 4 год. Після охолодження реакційну масу виливали у воду, утворений осад

відфільтровували, промивали водою і висушували на повітрі. Залишок перекристалізували з етанолу. Аналогічно на основі тиосемікарбазону 3-ацетил-6-фенілазокумарину одержано **5-карбоксиметил-2-[1-(6-фенілазо-3-кумариніл)етилідингідрозо]-4-тіазолідон 6.**

#### **3-(ω-Бромацетил)-6-бромокумарин 7.**

В трьохгорлу колбу, обладнану мішалкою, зворотнім холодильником і крапельною лійкою, вносили 2.67 г (0.01 моль) 3-ацетил-6-бромокумарину та 50 мл оцтової кислоти. Розчин нагрівали до 80°C і при перемішуванні, по краплях додавали 0.51 мл бромю. Після додавання бромю суміш перемішували впродовж 45 хв. Утворений осад відфільтровували, промивали водою та висушували. Залишок перекристалізували з оцтової кислоти.

**Бромід N-[3-(6-бромокумаринілоксометил)піридинію 8.** Суміш 1.73 г (0.005 моль) 3-(ω-бромацетил)-6-бромокумарину та 0.4 г (0.005 моль) піридину в 30 мл толуену кип'ятили впродовж 30 хв. Після охолодження розчину утворився осад, який відфільтровували, промивали діетиловим етером і висушували. Залишок перекристалізували з оцтової кислоти.

**6-[3-(6-Бромокумариніл)-2,4-дифенілпіридин 9.** До розчину 1.275 г (0.003 моль) піридинієвої солі **8** в 15 мл льодяної оцтової кислоти додавали 3 г амоній ацетату та розчин 0.62 г (0.003 моль) бензальацетофенону в 10 мл оцтової кислоти. Утворену суміш перемішували впродовж 1 год. при кімнатній температурі, після цього кип'ятили впродовж 6 год. при 130°C. Реакційну суміш виливали у льодяну воду, утворений продукт відфільтровували, тричі промивали холодною водою та висушували. Залишок перекристалізували з суміші хлороформ-гексан (1:1).

**6-[3-(6-Бромокумариніл)-2,4-дибромофенілпіримідин 10.** До розчину 1.27 г (0.003 моль) четвертинної солі **8** у 8 мл льодяної оцтової кислоти додавали 0.69 г (0.0075 моль) 4-бромобензальдегіду та 3 г ацетату амонію. Утворену суміш нагрівали впродовж 1.5 год. при 140°C, після чого додавали 6 мл метанолу та кип'ятили при перемішуванні 4 год. Після охолодження червоно-коричневу кристалічну масу відфільтровували, промивали метанолом та гарячою водою, висушували. Залишок перекристалізували з ДМФА.

#### **РЕЗЮМЕ**

Реакція циклізації синтезованих тиосемікарбазонів з монохлороцтовою кислотою та малеїновим ангідридом призводить до утворення гетероциклічних систем з 4-тіазолідоновим фрагментом. Взаємодією кумариновмісної четвертинної солі піридину з бензальацетофеноном і 4-бромобензальдегідом одержані похідні піридину та піримідину.

#### **РЕЗЮМЕ**

Реакция циклизации синтезированных тиосемикарбазонов с монохлоруксусной кислотой и малеиновым ангидридом приводит к образованию гетероциклических систем с 4-тиазолидоновым фрагментом. Взаимодействием кумариносодержащей четвертичной соли пиридина с бензальацетофеноном и 4-бромобензальдегидом получены производные пиридина и пириимидина.

#### **SUMMARY**

Cyclization reaction of synthesized thiosemicarbazones with chloroacetic acid and maleic anhydride results in forming heterocyclic systems with 4-thiazolidone fragment. By the interaction of coumarin-containing pyridine salt with benzalacetophenon and 4-bromobenzaldehyde derivatives of pyridine and pyrimidine have been obtained.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2000. – Т. 1. – 544 с.
2. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2000. – Т. 2. – 608 с.
3. Кузнецова Г. А. Природные кумарины и фурукумарины / Г. А. Кузнецова. – Л.: Наука, 1967. – 248 с.
4. Растительные лекарственные средства / Под ред. Н. П. Максютинной. – К.: Здоровье, 1985. – 280 с.
5. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфилда. – М.: ИЛ, 1954. – Т. 2. – 438 с.
6. Красовицкий Б. М. Органические люминофоры / Б. М. Красовицкий, Б. М. Болотин. – М.: Химия, 1984. – 336 с.
7. Зіменковський Б. С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.

8. Рідкофазний синтез комбінаторної бібліотеки 5-заміщених похідних 2-(3-феніл-2-пропеніліден)гідразоно-4-тіазолідону / Р. Б. Лесик, Б. С. Зіменковський, Г. В. Казьмірчук [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2004. – № 4. – С. 41–46.
9. Rao V. R. Studies of coumarin derivatives: Part 1 – Synthesis of some substituted thiazolyl- and benzoxazinyl-coumarins / V. R. Rao, T. V. P. Rao // Indian Journal of Chemistry Section B: Organic Chemistry including Medicinal Chemistry. – 1986. – Vol. 25B, № 4. – P. 413–415.
10. Ягодинець П. І. Онієві і гетероциклічні похідні 6-фенілазокумарину / П. І. Ягодинець, О. В. Скрипська // Вісник національного університету "Львівська політехніка". Випуск "Хімія, технологія речовин та їх застосування". – 2005. – № 529. – С. 106–111.
11. Brahmabhatt D. I. Useful synthesis of 3-(2-pyridyl)- and 8-(2-pyridyl)coumarins / D. I. Brahmabhatt, B. R. Hirani // Indian Journal of Chemistry Section B: Organic Chemistry including Medicinal Chemistry. – 1994. – Vol. 33B, № 11. – P. 1072–1074.
12. Поиск соединений с цитопротекторной активностью в ряду производных 3-тиазолилкумаринов / И. А. Журавель, С. Н. Коваленко, В. М. Маркова [и др.] // Реализация науч. достижений в практику фармации : тез. докл. республ. науч. конф. – Харьков, 1991. – С. 126, 127.
13. Сараф А. С. Поиск новых противоаллергических соединений в ряду производных кумарина и изучение механизмов действия / А. С. Сараф, А. В. Симонян, Э. Т. Оганесян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1993. – № 2. – С. 47–51.
14. Ансамбли циклов с кумариновым звеном 4. Синтез 3-(имидазо[1,2-а]-пиридинил-2)-, 3-(имидазо[1,2-а]-пиримидил-2)- и 3-(пиролло-[1,2-а]-пиридинил-2)кумаринов / И. В. Орленко, С. Н. Коваленко, И. А. Журавель [и др.] // Фізіологічно активні речовини. – 2001. – № 2 (32). – С. 25–28.
15. Орленко И. В. Синтез и противоопухолевая активность 3-(имидазо[1,2-а-пиридинил]-2)кумаринов / И. В. Орленко, И. А. Журавель, С. В. Власов // Медицина третьего тысячелетия : зб. тез конф. молодых ученых / Харківського державний медичний ун-т. – Харків, 2000. – Ч. 1. – С. 31, 32.
16. Kruhnke F. Syntheses durch Michael-Addition von Pyridiniumsalzen / F. Kruhnke, W. Zecher // Angewandte Chemie. – 1962. – Bd. 74, № 9. – S. 811–817.
17. Kruhnke F. Neuere der preparativen organischen Chemie. Synthesen mit Hilfe von Pyridinium-Salzen / F. Kruhnke // Angewandte Chemie. – 1963. – Bd. 75, № 4. – S. 181–194.

*Поступило до редакції 16.01.2009 р.*

**Б. Д. Грищук, Р. В. Симчак, С. І. Климнюк\*, О. В. Покришко\*,  
Н. М. Цизорик, І. Ю. Найко\*\*, В. С. Барановський  
Тернопільський національний педагогічний університет  
ім. Володимира Гнатюка**

**\* Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського**

**\*\* Буковинський університет, м. Чернівці**

**УДК 547.53:311.37**

## **СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 2-ТІОЦІАНАТО- 3-АРИЛПРОПІОНАМІДІВ ТА ПРОДУКТІВ ЇХ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ**

Органічні тіоціанати є цінним інструментом в конструюванні гетероциклів, оскільки комбінація атома сульфуру з нітрильною групою дозволяє широко застосовувати їх в реакціях циклізації [1]. Особливе значення в даному аспекті мають  $\alpha$ -функціоналізовані тіоціанати, зручним методом одержання яких є реакція аніонарилювання [2, 3].

В роботі [4] показано, що тетрафлуороборати арилдіазонію взаємодіють з акриламідом у присутності роданідів лужних металів або амонію з виділенням азоту діазогрупи і утворенням амідів 2-тіоціанато-3-арилпропіонових кислот, що можуть становити інтерес як антимікробні препарати [5]. Реакція відбувається у водно-ацетоновому 1:2 середовищі, і обов'язковою умовою її проходження є наявність каталізатора – солей купруму або феруму. При цьому як арилюючі реагенти використані лише тетрафлуороборати феніл, *n*-толіл та *n*-метоксифенілдіазонію.