



3-(2-(1H-тетразол-5-ил)гидразоно)-5-толил-3H-фуран-2-он (III d)

Методика получения 3-(2-(1H-тетразол-5-ил)гидразоно)-5-толил-3H-фуран-2-она, аналогична вышеуказанной методике.

Выход – 1.30г (70%) Т пл. 217–219 °С

Вычислено, % С 53.33; Н 3.73; N 31.10

Найдено, % С 53.91; Н 3.30;

N 31.26 C₁₂H₁₀N₆O₂

ЯМР¹H, м.д.: 5.00 (1H, -CH), 10.00 (1H, -NH), 7.62 (1H, -CH)

ИК-спектр, ν, см⁻¹: (NH) 3199, (C=N) 1647, (C=O) 1719

2-([1,2,4]триазоло[5,1-с] [1,2,4]триазин-4-ил)-п-толил-этанол (IV а)

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещают 1г (0,00357моль) 3-(2-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)гидразоно)-5-фенил-3H-фуран-2-она, приливают 30 мл этилового спирта и каталитическое количество триэтиламина. Колбу снабжают обратным холодильником. Нагревают в течение 5 ч. После продолжительного стояния в смесь добавляют небольшое количество соляной кислоты, полученную смесь переносят в стакан с теплой дистиллированной водой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат.

Выход – 1,21г (55%) Т пл. 106–108 °С

Вычислено, % С 60.00; Н 4.17; N 29.17

Найдено, % С 59.57; Н 4.36; N 29.51 C₁₂H₁₀N₅O

ЯМР¹H, м.д.: 4.81 (2H, -CH₂), 5.01 (2H, -CH₂), 7.21 (1H, -CH)

ИК-спектр, ν, см⁻¹: (C=O) 1168.

2-([1,2,4]триазоло[5,1-с] [1,2,4]триазин-4-ил)-п-толил-этанол (IV б)

Методика получения 2-([1,2,4]триазоло[5,1-с] [1,2,4]триазин-4-ил)-п-толил-этанола аналогична вышеуказанной методике.

Выход – 1.00г (52%) Т пл. 112–114 °С

Вычислено, % С 61.42; Н 4.72; N 27.56

Найдено, % С 61.12; Н 4.63; N 27.17 C₁₃H₁₂N₅O

ЯМР¹H, м.д.: 4.86 (2H, -CH₂), 5.00 (2H, -CH₂), 7.18 (1H, -CH)

ИК-спектр, ν, см⁻¹: (C=O) 1198.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 10-03-00640-а).

Список литературы

1. Седавкина В. А., Морозова Н. А., Егорова А. Ю., Остроумов И. Г. Синтез и реакции 5-алкил-3H-тиолен-2-онов и 5-алкил-3H-фуран-2-онов по метиленовой группе гетероцикла // ХГС. 1987. № 4. С. 451–454.

УДК 547.812'497.1

СИНТЕЗ ПОЛИГЕТЕРОАТОМНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГИДРОАЗОЛОВОГО И ГИДРОАЗИНОВОГО РЯДОВ НА ОСНОВЕ β-АМИНОКЕТОНОВ

М. П. Щекина, А. А. Аниськов, И. Н. Клочкова

Саратовский государственный университет
E-mail: sch.mary@mail.ru

Найдены условия препаративного синтеза функционально замещенных 1,3,4-тиадиазолинов, дигидро-1H-пиримидин- и гексагидро-1H-хиноазолин-2-тионов на основе β-аминокетонов. Представлены схемы гетероциклизации карбонильных и тиокарбамидных субстратов. Установлена регио- и стереонаправленность процессов. **Ключевые слова:** β-аминокетоны, тиосемикарбазоны, 1,3,4-тиадиазолины, гидропиримидины, гексагидрохиноазолины, гетероциклизация, мультиплетные реакции.

Synthesis of Polyheteroatomic Compounds Hydroazole and Hydroazine Series Based on β-aminoketones

М. P. Schekina, A. A. Anis'kov, I. N. Klochkova

Conditions are found for preparative synthesis of functionally substituted 1,3,4-thiadiazolines, dihydro-1H-pyrimidine- and hexahydro-1H-quinazolin-2-thiones based on β-aminoketones. Schemes heterocyclization carbonyl and thiourea substrates are presented. Regio- and stereoselectiveness of processes was established.

Key words: β-aminoketones, thiosemicarbazone, 1,3,4-thiadiazolines, hydropirimidines, hexahydroquinazolines, henerocyclization, multicomponent reaction.

β-аминокетоны различных рядов и их гетероциклические производные представляют интерес как биологически активные вещества широкого спектра действия [1–6]. Однако в качестве субстратов гетероциклизации этот класс карбонильных соединений изучен недостаточно, и синтетический потенциал кетонов Манниха до настоящего времени не исчерпан. Ранее нами сообщалось о возможности синтеза соединений гидроазоловых рядов на основе тиосемикарбазонов некоторых ациклических β-аминокетонов [7].

В продолжение этих исследований изучен широкий круг насыщенных и сопряженных ке-





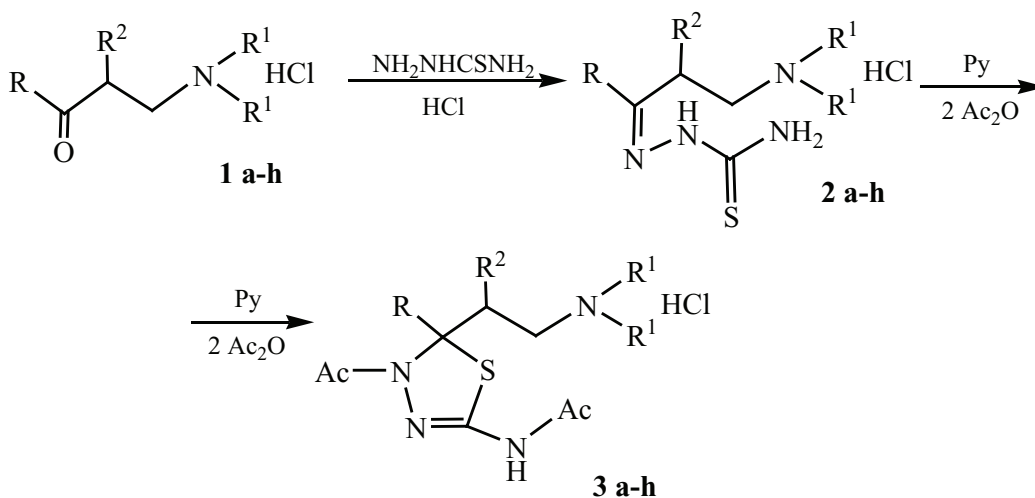
тонов Манниха ациклического и алициклического строения, в том числе содержащих карбо- и гетероароматические заместители, а также их тиосемикарбазонов в реакциях внутри- и межмолекулярной гетероциклизации, приводящих к образованию функционально замещенных 5,6-членных полигетероатомных систем.

В качестве исходных соединений нами были использованы насыщенные и сопряженные β-аминокетоны **1 а-д** циклического и ациклического строения, полученные по известной методике [8].

Гидрохлориды тиосемикарбазонов **2** были получены с выходами до 87% взаимодействием оснований Манниха с тиосемикарбазидом в присутствии каталитических количеств соляной кислоты. Структура продуктов подтверждена

данными ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии. Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений **2 а-д** отмечены триплетные сигналы протонов аминотетенового фрагмента (2.43–2.56 м.д.), для соединений **2 а-д** характерным является присутствие двух дуплетов винильных протонов (6.81–6.87 м.д. J 6,4 Гц). Величина КССВ свидетельствует о s-цис-расположении последних в структуре тиосемикарбазонов **2 а-д**. В спектре ЯМР ^{13}C характеристичными являются сигналы азометинного (151.3–156.1 м.д.) и тиокарбамидного (179.8–181.9 м.д.) атомов углерода.

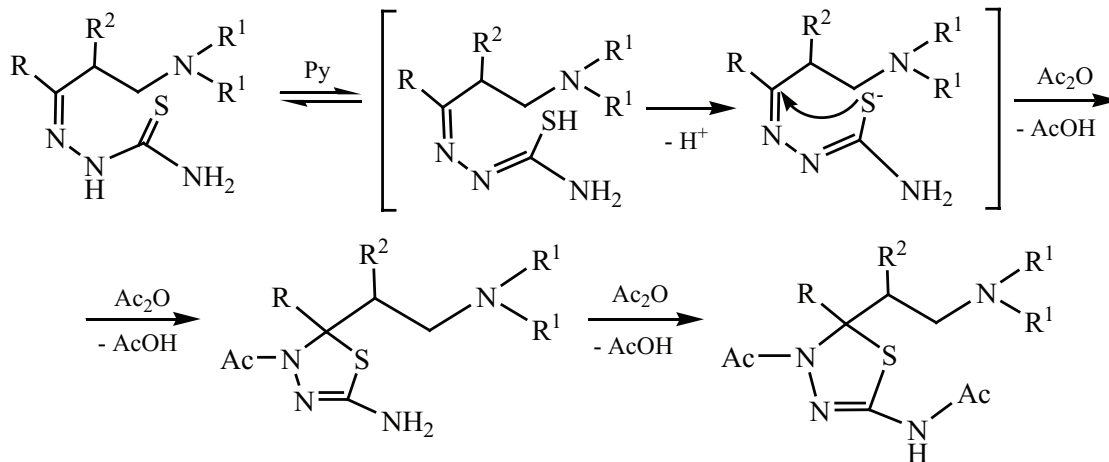
Гетероциклизация тиосемикарбазонов **2** осуществлялась в среде пиридина в присутствии ацилирующего агента. Для циклических субстратов использовалась микроволновая активация.



- a: R=Ph, R¹=CH₃, R²=H; b: R=Ph, R¹+R¹=(CH₂)₂-O-(CH₂)₂, R²=H; c: R=Ph-CH=CH-, R¹=CH₃, R²=H;
 d: R=Ph-CH=CH-, R¹+R¹=(CH₂)₂-O-(CH₂)₂, R²=H; e: R=Fu-CH=CH-, R¹=CH₃, R²=H;
 f: R=Fu-CH=CH-, R¹+R¹=(CH₂)₂-O-(CH₂)₂, R²=H;
 g: R+R²=Ph-CH=C(CH₂)₃-, R¹=CH₃
 h: R+R²=Ph-CH=C(CH₂)₃-, R¹+R¹=(CH₂)₂-O-(CH₂)₂

Установлено, что гетероциклизация протекает региоселективно с образованием 1,3,4-тиа-

диазолиновой системы **3 а-н** с выходами до 84% согласно схеме:

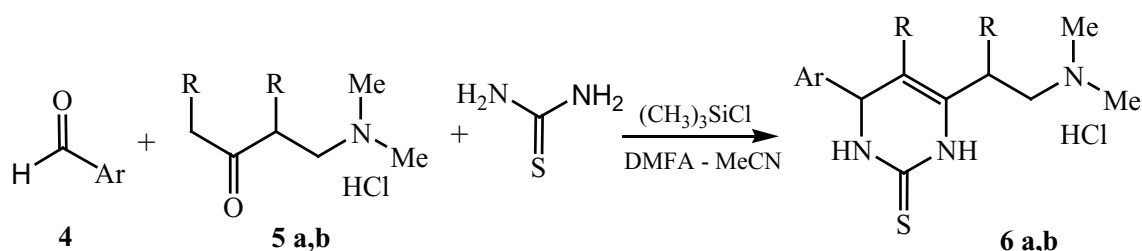




В спектрах ЯМР ^1H соединений **3 c-f** наблюдаются характеристичные дублеты винильных протонов (6.52–6.65 м.д., $J=16,0$ Гц). Значение константы спин-спинового взаимодействия протонов ненасыщенного фрагмента свидетельствует об их транс- расположении. Протоны α-метиленовой группы резонируют двойными триплетами в области 2.49–3.06 м.д., что обусловлено их диастереотопностью. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **3 a-f** наблюдается сигнал четвертичного атома углерода (82.9–83.4 м.д.), тиадиазолинов **3 g, h** сигнал спироциклического углеродного атома (78.96–80.45 м.д.).

Удобным синтетическим подходом к гидропиримидин-2-тионам является реакция циклизации α,β-ненасыщенных карбонильных соединений с тиокарбамидами [9].

Нами впервые для синтеза производных гидропиримидинтионового ряда в качестве карбонильной составляющей использованы кетоны Манниха ациклического и алициклического строения. Реакция проводилась в режиме трехкомпонентного взаимодействия в системе диметилформамид-ацетонитрил при комнатной температуре в присутствии триметилсилилхлорида. Реагенты вводились в эквимолярном соотношении:



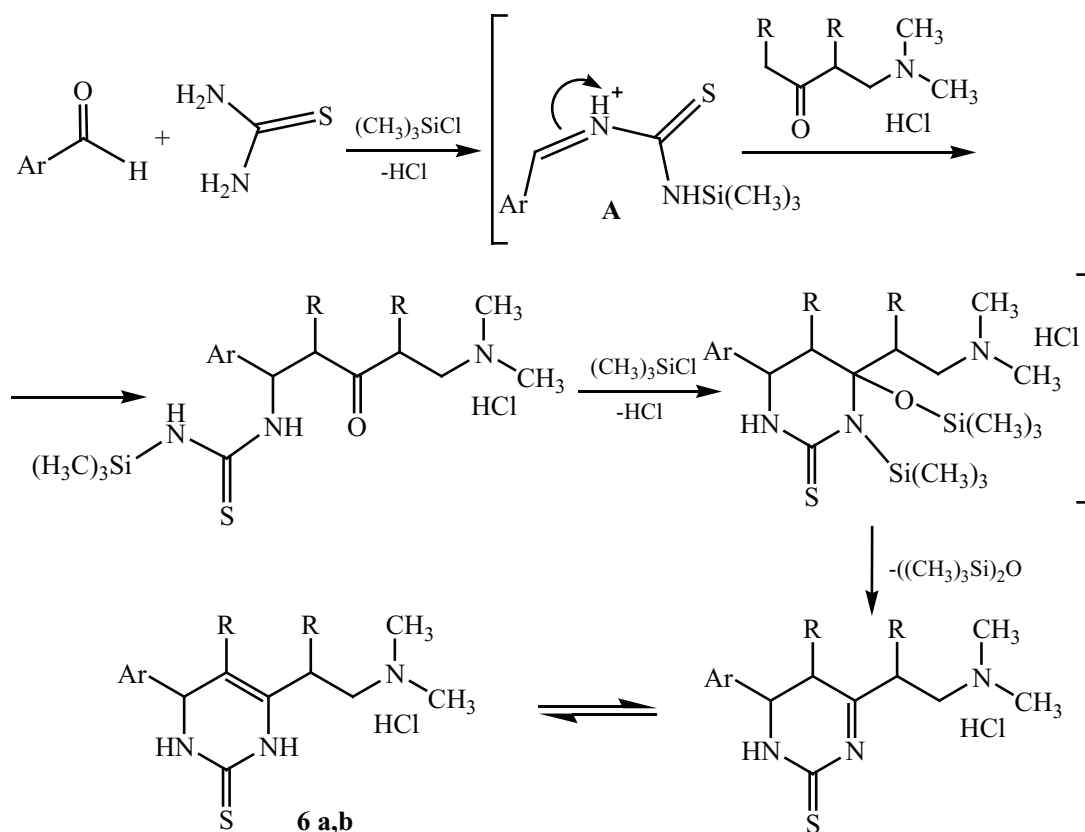
4: Ar=2-Cl-C₆H₄;

5: R=H (a), R+R=-(CH₂)₃-;

6: Ar=2-Cl-C₆H₄, R=H (a); Ar=2-Cl-C₆H₄, R+R= -(CH₂)₃- (b).

Вероятно, в присутствии кислоты Льюиса ключевым интермедиатом является тиокарбамоилиминиевый катион, образующийся при взаимодействии

альдегида и тиомочевины, последующая конденсация которого с β-аминокетоном приводит к образованию целевой дигидропиримидиновой системы:





Согласно спектральным данным, в растворе имеет место прототропная таутомерия, в твердом состоянии целевые продукты реализуются в виде таутомера **6 a,b**. Гидропиримидинтионы **6 a,b** получены с выходом до 52%.

Схемы гетероциклизации предложены на основании комплексного анализа состава и структуры целевых продуктов гетероциклизации **3 a-h**, **6 a,b** спектральными (ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC спектроскопия) и расчетными методами. Найдены оптимальные условия реакций, учитывающие влияние природы растворителя и типа активации на выход продуктов гетероциклизации. Установлена регио- и стереонаправленность процессов.

Таким образом, нами показана возможность препаративного получения функционализированных 1,3,4-гиадиазолинов, дигидропиримидин- и гексагидрохиназолинтионов на основе β -аминокетонов в условиях протонного и апротонного кислотного катализа.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Varian-MSL 400 с рабочей частотой 400 МГц и 100 МГц соответственно для растворов соединений в $\text{DMSO-}D_6$, внутренний стандарт – ТМС. ИК-спектры записывались на спектрофотометре ФСМ-1201 для образцов в таблетках КВг. Контроль хода реакций и чистоты соединений осуществляли посредством ТСХ на пластинках Silufol UV-254, в качестве элюента использовали смесь хлороформ и этанол в соотношении 9:1, проявление – пары йода, а также методом ВЭЖХ на хроматографе Waters Alliance 2669 с диодно-матричным детектором.

Синтез тиосемикарбазонов **2 a-h**

Раствор 0,05 моль соответствующего кетона и 0,06 моль тиосемикарбазида в 20 мл изопропанола кипятили в течение 15–120 мин с добавлением каталитических количеств соляной кислоты. Затем реакционную смесь охлаждали, выделившийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропанола.

2 a: выход 67%. Т пл. 160–162 °С (i-PrOH). ИК, ν , cm^{-1} : 3374, 3354 (NH_2), 3235 (NH), 1200 (C=S). ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.71 (с, 6H, 2Me), 2.82 (т, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 3.39 (т, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 7.54 (м, 5H, Ph), 8.62 (с, 1H, NH), 10.53 (с, 2H, NH_2), 11.63 (с, 1H, NH^+). Найдено (%): C 50.55; H 6.28; N 20.08. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено (%): C 50.25; H 6.68; N 19.53.

2 b: выход 75%. Т пл. 155–157 °С (i-PrOH). ИК, ν , cm^{-1} : 3456, 3354 (NH_2), 3196 (NH), 1191

(C=S). ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.85 (т, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 3.41 (т, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 3.91 (т, 4H, $-\text{CH}_2-\text{N}^+$ morf), 4.20 (т, 4H, $-\text{CH}_2-\text{O}$ morf), 7.56 (м, 5H, Ph), 8.75 (с, 1H, NH), 10.05 (с, 2H, NH_2), 11.26 (с, 1H, NH^+). Найдено (%): C 51.33; H 6.94; N 17.43. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено (%): C 51.13; H 6.44; N 17.04.

2 c: выход 87%. Т пл. 159–161 °С (i-PrOH). ИК, ν , cm^{-1} : 3398, 3349 (NH_2), 3194 (NH), 1679 (C=C), 1197 (C=S). ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.81 (с, 6H, 2Me), 3.01 (т, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 3.43 (т, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 6.81 (д, 1H, =C- J 6,4 Гц), 6.87 (д, 1H, =C-Ph J 6,4 Гц), 7.54 (м, 5H, Ph), 8.92 (с, 1H, NH), 10.56 (с, 2H, NH_2), 11.34 (с, 1H, NH^+). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.3 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 27.1 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 117.9 (=CH-), 127.3 (=CH-Ph), 126.2, 127.4, 127.6, 128.2, 128.4, 137.4 (Ph), 152.5 (C=N), 179.7 (C=S). Найдено (%): C 53.92; H 7.14; N 18.04. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено (%): C 53.75; H 6.77; N 17.91.

2 d: выход 59%. Т пл. 181–183 °С (i-PrOH). ИК, ν , cm^{-1} : 3376, 3256 (NH_2), 3178 (NH), 1686 (C=C), 1204 (C=S). ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.85 (т, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 3.41 (т, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 3.91 (т, 4H, $-\text{CH}_2-\text{N}^+$ morf), 4.20 (т, 4H, $-\text{CH}_2-\text{O}$ morf), 6.77 (д, 1H, =C- J 6,4 Гц), 6.83 (д, 1H, =C-Ph J 6,4 Гц), 7.54 (м, 5H, Ph), 8.91 (с, 1H, NH), 10.14 (с, 2H, NH_2), 10.98 (с, 1H, NH^+). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.3 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 29.1 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 47.1 ($-\text{CH}_2-\text{N}^+$ morf), 69.2 ($-\text{CH}_2-\text{N}^+$ morf), 118.2 (=CH-), 129.8 (=CH-Ph), 125.1, 126.3, 124.6, 127.1, 127.9, 137.4 (Ph), 132.4 (C=N), 181.9 (C=S). Найдено (%): C 54.97; H 6.68; N 15.51. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено (%): C 55.11; H 6.53; N 15.79.

2 e: выход 85%. Т пл. 170–173 °С (i-PrOH). ИК, ν , cm^{-1} : 3396, 3274 (NH_2), 3168 (NH), 1659 (C=C), 1195 (C=S). ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.86 (с, 6H, 2Me), 3.15 (т, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 3.39 (т, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 6.13 (д, 1H, =C- J 6,4 Гц), 6.21 (д, 1H, =C-Fu J 6,4 Гц), 3.41–6.29 (м, 2H, β -Fu), 7.34 (д, 1H, α -Fu), 8.98 (с, 1H, NH), 10.25 (с, 2H, NH_2), 10.89 (с, 1H, NH^+). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.3 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 27.1 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 111.4 (=CH-), 117.5 (=CH-Fu), 117.1 (C^4 , Fu), 114.3 (C^3 , Fu), 146.1 (C^2 , Fu), 153.1 (C^5 , Fu), 156.1 (C=N), 180.4 (C=S). Найдено (%): C 48.03; H 6.35; N 19.01. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено (%): C 47.59; H 6.32; N 18.50.

2 f: выход 68%. Т пл. 174–176 °С (i-PrOH). ИК, ν , cm^{-1} : 3349, 3276 (NH_2), 3178 (NH), 1658



(C=C), 1178 (C=S). ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,02 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$), 3.24 (т, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$), 3.89 (т, 4H, $-\text{CH}_2\text{-N}^+$ morf), 4.04 (т, 4H, $-\text{CH}_2\text{-O}$ morf), 6.07 (д, 1H, =C- J 6,4 Гц), 6.19 (д, 1H, =C-Fu J 6,4 Гц), 6.31-3.39 (м, 2H, β -Fu), 7.31 (д, 1H, α -Fu), 8.89 (с, 1H, NH), 11.04 (с, 2H, NH_2), 11.03 (с, 1H, NH^+). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.1 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$), 29.6 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$), 112.1 (=CH-), 118.9 (=CH-Fu), 117.9 (C^4 , Fu), 116.1 (C^3 , Fu), 151.4 (C^2 , Fu), 154.2 (C^5 , Fu), 154.2 (C=N), 179.8 (C=S). Найдено (%): C 48.43; H 6.41; N 16.14. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}\text{Cl}$. Вычислено (%): C 48.76; H 6.14; N 16.25.

2 g: выход 68%. Т пл. 235–236 °C (i-PrOH). ИК, ν , cm^{-1} : 3330, 3310 (NH_2), 3200 (NH), 3080, 3060 (=CH), 2480, 2500, 2610 (N^+H), 2920, 2840 (ν CH_2 , CH), 1480, 1460, 1420, 1380 (δ CH_2 , CH), 1220 (C=S). ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.67-2.16 (м, 6H, CH_2), 2.28 (м, 1H, $\text{CH-CH}_2\text{-N}^+$), 3.40 (д, 2H, $-\text{CH-CH}_2\text{-N}^+$ J 4.0 Гц), 3.10 (с, 6H, CH_3), 5.79 (с, 1H, =CH), 6.60–7.40 (м, 5H, Ar), 8.20 (с, 1H, NH), 10.60 (с, 2H, NH_2), 11.60 (с, 1H, NH^+). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27.7, 28.6, 34.6, 58.7 (CH_2 , CH), 45.6; 46.1 (N- CH_3), 128.2, 130.4 (C=C), 130.9, 131.8, 133.2, 133.9, 134.2, 136.8 (Ph), 151.9 (C=N), 198.2 (C=S). Найдено (%): C 57.57; H 6.37; N 15.30. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{S}\text{Cl}$. Вычислено (%): C 57.85; H 6.69; N 15.87.

2 h: выход 70%. Т пл. 240–241 °C (i-PrOH). ИК, ν , cm^{-1} : 3310, 3300 (NH_2), 3320 (NH), 3060, 3040 (=CH), 2480, 2480, 2440 (N^+H), 2930, 2860 (ν CH_2 , CH), 1460, 1440, 1380 (δ CH_2 , CH), 1220 (C=S). ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.20-1.92 (м, 6H, CH_2), 2.23–2.92 (дт, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}^+$ morf), 3.83-3.88 (дт, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$ morf), 5.69 (с, 1H, =CH), 6.06–7.15 (м, 5H, Ar), 8.20 (с, 1H, NH), 10.10 (с, 2H, NH_2), 11.60 (с, 1H, NH^+). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.9, 26.2, 28.2, 54.6 (CH_2 , CH), 31.2 ($\text{N}^+\text{-CH}_2$), 47.2 ($\text{CH}_2\text{-N}^+$ morf), 58.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$ morf), 118.6 (=C=), 129.2 (=C-Ph), 130.2, 131.0, 133.2, 134.4, 136.2, 137.0 (Ph), 152.0 (C=N), 192.0 (C=S). Найдено (%): C 57.60; H 6.37; N 12.95. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}\text{S}\text{Cl}$. Вычислено (%): C 57.78; H 6.89; N 13.19.

Синтез 1,3,4-тиадиазолинов **3 a-h**

Раствор 0,015 моль соответствующего тио-семикарбазона 0,06 моль уксусного ангидрида в 30 мл пиридина перемешивали в течение 4 ч при температуре 70 °C. Выделившиеся кристаллы отфильтровывали, промывали этанолом и перекристаллизовывали из этанола.

3 a: выход 67%. Т пл. 175–177 °C (EtOH). ИК, ν , cm^{-1} : 3486 (NH), 1671 (Амид I), 1623 (C=C), 1590 (C=N), 1540 (Амид II). ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.07 (с, 3H, COMe), 2.69 (дт, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$ J 4.0 Гц), 2.81 (с, 3H, COMe), 2.95 (т, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$), 3.17 (с, 6H, 2Me), 7.61 (м, 5H, Ph), 10.43 (с, 1H, NH^+). Найдено (%): C 51.94; H 6.64; N 15.55. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{SO}_2\text{Cl}$. Вычислено (%): C 51.81; H 6.25; N 15.11.

3 b: выход 67%. Т пл. 183–185 °C (EtOH). ИК, ν , cm^{-1} : 3479 (NH), 1648 (Амид I), 1654 (C=C), 1594 (C=N), 1520 (Амид II). ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.11 (с, 3H, COMe), 2.76 (дт, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$ J 4.1 Гц), 2.87 (с, 3H, COMe), 3.05 (т, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$), 3.62 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}^+$ morf), 4.02 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$ morf), 7.59 (м, 5H, Ph), 8.91 (с, 1H, NH), 10.87 (с, 1H, NH^+). Найдено (%): C 52.67; H 6.31; N 13.49. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{SO}_3\text{Cl}$. Вычислено (%): C 52.36; H 6.10; N 13.57.

3 c: выход 78%. Т пл. 195–196 °C (EtOH). ИК, ν , cm^{-1} : 3495 (NH), 1674 (Амид I), 1619 (C=C), 1534 (C=N), 1534 (Амид II). ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.05 (с, 3H, COMe), 2.61 (дт, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$ J 4.2 Гц), 2.78 (с, 3H, COMe), 3.01 (т, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$), 3.15 (с, 6H, 2Me), 6.54 (д, 1H, =CH- J 16.0 Гц), 6.62 (д, 1H, =C-Ph J 16.0 Гц), 7.80 (м, 5H, Ph), 8.58 (с, 1H, NH), 10.51 (с, 1H, NH^+). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.4, 25.6 (Me), 31.8 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$), 53.4 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$), 82.9 (C_{spiro}), 124.5 (=C-), 127.2 (=C-Ph), 128.2, 128.3, 128.5, 129.1, 129.9, 136.0 (Ph), 148.7 (C=N), 166.4, 167.3 (C=O). Найдено (%): C 54.78; H 6.70; N 14.01. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{SO}_2\text{Cl}$. Вычислено (%): C 54.47; H 6.35; N 14.11.

3 d: выход 73%. Т пл. 187–189 °C (EtOH). ИК, ν , cm^{-1} : 3495 (NH), 1659 (Амид I), 1621 (C=C), 1559 (C=N), 1550 (Амид II). ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.11 (с, 3H, COMe), 2.69 (дт, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$ J 4.0 Гц), 2.89 (с, 3H, COMe), 3.14 (т, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$), 3.71 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}^+$ morf), 4.09 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$ morf), 6.53 (д, 1H, =C- J 16.0 Гц), 6.65 (д, 1H, =C-Ph J 16.0 Гц), 7.35 (м, 5H, Ph), 8.91 (с, 1H, NH), 10.41 (с, 1H, NH^+). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.7, 26.4 (Me), 32.5 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$), 52.9 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$), 45.9 ($\text{CH}_2\text{-N}^+$ morf), 63.5 ($\text{CH}_2\text{-O}$ morf), 81.5 (C_{spiro}), 127.1 (=C-), 129.3 (=C-Ph), 126.1, 126.5, 126.9, 127.4, 127.6, 135.4 (Ph), 151.2 (C=N), 168.9, 169.1 (C=O). Найдено (%): C 55.15; H 6.46; N 12.65. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{SO}_3\text{Cl}$. Вычислено (%): C 54.72; H 6.20; N 12.76.

3 e: выход 78%. Т пл. 184–187 °C (EtOH). ИК, ν , cm^{-1} : 3419 (NH), 1665 (Амид I), 1621 (C=C), 1578



(C=N), 1542 (Амид II). ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.13 (с, 3H, COMe), 2.36 (дт, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$ J 3.9 Гц), 2.76 (с, 3H, COMe), 2.95, 2.36 (т, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 3.10 (с, 6H, 2Me), 6.24 (д, 1H, =C- J 16.0 Гц), 6.32 (д, 1H, =C-Ph J 16.0 Гц), 6.31–6.36 (м, 2H, β -Fu), 7.36 (д, 1H, α -Fu), 8.98 (с, 1H, NH), 10.56 (с, 1H, NH^+). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.3, 25.1 (Me), 26.1 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 28.4 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 86.7 (C_{spiro}), 113.9 (=C-), 121.1 (=C-Fu), 116.3 (C^4 , Fu), 117.1 (C^3 , Fu), 145.9 (C^2 , Fu), 159.3 (C^5 , Fu), 157.9 (C=N), 169.1, 169.4 (C=O). Найдено (%): C 49.51; H 6.42; N 14.39. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{SO}_3\text{Cl}$. Вычислено (%): C 49.67; H 5.99; N 14.48.

3 f: выход 68%. Т пл. 168–171 °C (EtOH). ИК, ν , cm^{-1} : 3426 (NH), 1669 (Амид I), 1626 (C=C), 1586 (C=N), 1545 (Амид II). ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.15 (с, 3H, COMe), 2.41 (дт, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$ J 3.9 Гц), 2.81 (с, 3H, COMe), 3.04 (т, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 3.68 (т, 4H, CH_2-N^+ morf), 4.13 (т, 4H, CH_2-O morf), 6.19 (д, 1H, =C- J 16.0 Гц), 6.28 (д, 1H, =C-Ph J 16.0 Гц), 6.29–6.34 (м, 2H, β -Fu), 7.41 (д, 1H, α -Fu), 9.05 (с, 1H, NH), 10.59 (с, 1H, NH^+). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.7, 23.4 (Me), 28.4 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 31.6 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 47.1 (CH_2-N^+ morf), 68.4 (CH_2-O morf), 78.9 (C_{spiro}), 115.1 (=C-), 123.4 (=C-Fu), 117.4 (C^4 , Fu), 118.5 (C^3 , Fu), 151.2 (C^2 , Fu), 154.5 (C^5 , Fu), 149.3 (C=N), 169.2, 169.7 (C=O). Найдено (%): C 50.65; H 5.54; N 13.48, $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{SO}_4\text{Cl}$. Вычислено (%): C 50.40; H 5.87; N 13.06.

3 g: выход 78%. Т пл. 223–224 °C (EtOH). ИК, ν , cm^{-1} : 3320 (NH), 3080, 3030 (=CH), 2960, 2920, 2850 (ν CH_2 , CH), 2480, 2440 (NH^+), 1720 (C=O), 1500 (ν C=C), 1470–1360 (δ CH_2), 730, 760, 800 (δ =CH). ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.34–1.98 (м, 6H, CH_2), 2.80 (м, 1H, $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 3.40 (д, 2H, $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ J 4.0 Гц), 3.15 (с, 6H, CH_3), 2.10 (с, 3H, CH_3CO), 5.4 (с, 1H, =CH), 7.60–7.92 (м, 5H, Ph), 8.90 (с, 1H, NH), 10.87 (с, 1H, NH^+). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27.7, 28.6, 32.6, 56.7 (CH_2 , CH), 45.6, 45.2 (N- CH_3), 42.1 (CH_2N), 78.9 (C_{spiro}), 112.5, 117.3, 124.5, 131.3 (Ph), 145.2, 151.2 (C=C), 172.7 (=CSN), 179.2 (COCH_3). Найдено (%): C 57.06; H 6.74; N 13.08, $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{SO}_2\text{Cl}$. Вычислено (%): C 57.72; H 6.69; N 12.82.

3 h: выход 62%. Т пл. 189–190 °C (EtOH). ИК, ν , cm^{-1} : 3310 (NH), 3030, 3010 (=CH), 2975, 2940, 2860 (ν CH_2 , CH), 2460, 2430 (NH^+), 1720 (C=O), 1510 (ν C=C), 1470–1350 (δ CH_2), 730, 750, 810

(δ =CH). ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.26–1.94 (м, 6H, CH_2), 2.10 (с, 3H, COCH_3), 2.86 (м, 1H, $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 2.94–3.06 (дт, 4H, CH_2-N^+ morf), 3.80–3.92 (дт, 4H, CH_2-O morf), 3.52 (д, 2H, $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 5.2 (с, 1H, =CH), 7.65–8.06 (м, 5H, Ph), 8.90 (с, 1H, NH), 10.60 (с, 1H, NH^+). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.7, 24.4 (CH_3), 27.2, 28.4, 30.2, 57.8 (CH_2 , CH), 52.1 (CH_2-N), 48.5, 49.8 (CH_2-N^+ morf), 63.5, 64.2 (CH_2-O morf), 80.5 (C_{spiro}), 127.2 (=CH), 129.3 (=C-Ph), 120.6, 127.4, 127.9, 128.1, 135.4 (Ph), 152.2 (C=N), 168.9 (S-C=N), 170.2 (C=O). Найдено (%): C 57.16; H 6.74; N 11.58, $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{SO}_3\text{Cl}$. Вычислено (%): C 57.67; H 6.52; N 11.70.

Синтез дигидропиримидинтионов 6 a,b

6 a: выход 42%. Т пл. 148–149 °C (EtOH). ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.02 (т, 2H, CH_2 J 4.6 Гц), 2.14 (т, 2H, CH_2 J 4.6 Гц), 2.84 (дд, 1H, CH J 6.8 Гц), 2.85 (с, 6H, CH_3), 3.99 (дд, 1H, =CH J 6.8), 7.46 (д, 2H, Ar J 6.8), 7.92 (д, 2H, Ar J 6.4), 8.20 (с уш, 1H, NH), 8.77 (с уш, 1H, NH). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 38.2, 39.4, 40.9, 54.3, 65.1, 129.1, 130.1, 131.5, 132.6, 139.8, 174.4, 192.6. Найдено (%): C 50.32; H 5.34; N 12.53. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{SCl}$. Вычислено (%): C 50.60; H 5.76; N 12.65.

6 b: выход 39%. Т пл. 148–149 °C (EtOH). ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.61 (м, 2H, CH_2), 1.87 (м, 2H, CH_2), 2.43 (м, 1H, CH), 2.54 (м, 2H, CH_2), 2.73 (д, 2H, CH_2-N J 5.2), 2.81 (с, 6H, CH_3), 3.16 (с, 1H, CH-Ar J 6.4), 7.37 (т, 1H, Ar J 7.8), 7.44 (д, 1H, Ar J 6.9), 7.51 (т, 1H, Ar J 8.1), 7.91 (д, 1H, Ar J 6.8), 8.41 (с уш, 1H, NH), 9.21 (с уш, 1H, NH). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.8, 27.9, 34.3, 41.9, 42.3, 45.5, 47.1, 57.1, 127.2, 128.2, 129.4, 132.5, 135.1, 179.1, 195.3. Найдено (%): C 45.46; H 6.58; N 10.97. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S}$. Вычислено (%): C 54.84; H 6.23; N 11.28.

Список литературы

1. Erciyas E., Erkaleli H., Cosar G. Antimicrobial evaluation of some styryl ketone derivatives and related thiol adducts // J. of Pharm. Scien. 1994. Vol. 83. P. 545.
2. Lorand T., Kocsis B., Sohar P. et al. Synthesis and antibacterial study of unsaturated Mannich ketones // J. Med. Chem. 2001. Vol. 36. P. 705.
3. Dai Z., Huang Y., Sadee W., Blower P. Chemoinformatics analysis identifies cytotoxic compounds susceptible to chemoresistance mediated by glutathione and cystine // J. Med. Chem. 2007. Vol. 50. P. 1896.
4. Lee B., Bauer H., Melchers J. Irreversible inactivation of trypanothione reductase by unsaturated Mannich bases: a divinyl ketone as key intermediate // J. Med. Chem. 2005. Vol. 48. P. 7400.



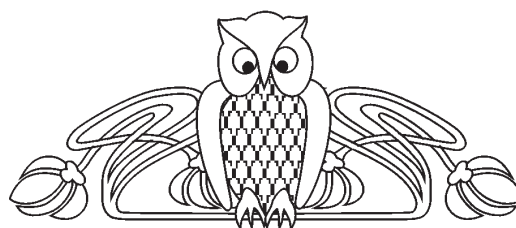
5. Fujii N., Mallari J.P., Hansell E.J. et al. Discovery of potent thiosemicarbazone inhibitors of rhodesain and cruzain // Bioorg. & Med. Chem. Lett. 2005. Vol. 15. P. 121.
6. Сазонов А. А., Французов А. А., Клочкова И. Н. Новые гетероциклические соединения в качестве химических регуляторов растительного морфогенеза // Вестн. СГАУ. Саратов, 2005. № 2. С. 24.
7. Клочкова И. Н., Аниськов А. А., Щекина М. П. Синтез соединений тиадиазолинового ряда на основе β-аминокетонов // Новые тенденции в химии гетероциклических соединений : сб. науч. тр. I Междунар. конф. Кисловодск. 2009. С. 225.
8. Унковский Б. В., Мельникова А. А., Зайцева М. Г., Малина Ю. Ф. Пространственное строение и стереохимия синтеза 1-арил-4-фенил-3-бензоилпиперидолов // ЖОрХ. 1966. Т. 2. С. 1501.
9. Сазонов А. А., Французов А. А., Клочкова И. Н. О взаимодействии фурфурилиденкетонс с тиокарбамидами // Изв. вузов. Химия и химическая технология. 2005. Т. 48, вып. 3. С. 127.

УДК 547.814.1

БРОМИРОВАНИЕ 4-ГИДРОКСИДИАРИЛПРОПАНОНИЛ- 2H-ХРОМЕН-2-ОНОВ

А. Г. Платонова, О. А. Мажукина, О. В. Федотова

Саратовский государственный университет
E-mail: alinovkin@yandex.ru



Выявлены закономерности бромирования 4-гидроксидиарилпропанонил-2H-хромен-2-онов, определяемые условиями проведения реакции, протекающей преимущественно как O-гетероциклизация, электрофильное присоединение галогена и замещение с его участием. Показано, что в хлороформе процесс преимущественно протекает как электрофильное присоединение по кратной связи енола с образованием циклических бромзамещенных пиранохроменов. Особенностью превращений в смеси тетрачлорметан-пропанол-2 является образование димерных продуктов, сформированных с участием субстрата – бромзамещенных простых эфиров. Бромирование в уксусной кислоте, в отличие от вышеупомянутых растворителей, чаще всего протекает как электрофильное замещение подвижных атомов водорода в алифатической цепи рассматриваемых полиоксосоединений.

Ключевые слова: хромен-2-он, бромирование, ароматизация, полукетализация, присоединение.

Bromation of 4-hydroxydiarylpropanonyl- 2H-chromen-2-ones

A. G. Platonova, O. A. Mazhukina, O. V. Fedotova

Bromation regularities of 4-hydroxydiarylpropanonyl-2H-chromen-2-ones determined by reaction conditions are revealed, the reaction preferably proceeding as O-heterocyclization, electrophilic addition of the halogen, and substitution with its participation. The process in chloroform is shown to preferably proceed as electrophilic addition by the multiple enol bond to form cyclic bromine-substituted pyranochromenes. The appearance of dimeric products formed with the substrate involved (bromine-substituted ethers) is a feature of the reaction in a tetrachloromethane–propanol-2 medium.

Bromation in acetic acid, in contrast to the aforesaid solvents, often goes as electrophilic replacement of mobile hydrogen atoms in the aliphatic chain of the polyoxocompounds under consideration.

Key words: chromen-2-one, bromination, aromatization, formation of semiketol, addition.

Известно, что сложнопостроенные полиоксосоединения, включающие в свой состав хроменоновый фрагмент, имеют высокую фармакологическую активность [1]. В частности, 3-замещенные 4-гидрокси-2H-хромен-2-оны и их аналоги проявляют высокую антикоагулянтную активность, могут использоваться в качестве антиоксидантов [2], антимикробных, противовирусных и противоопухолевых препаратов [3], инсектицидов, коронарорасширяющих средств. В терапии кожных заболеваний используют препараты, содержащие фурохромоны [4], обладающие фотосенсибилизирующим и фотозащитным действием. В ряду растительных и синтетических хромонов обнаружены весьма перспективные противовирусные (анти-ВИЧ) [5–7] и противоопухолевые агенты [8]. Функциализация их путем введения галогена придает им новые свойства и позволяет переходить к практически важным соединениям.

В связи с вышесказанным нами впервые проведено исследование реакций бромирования