МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Залізна Катерина Володимирівна

УДК 547.835.2+547.854.3+547.757+ 547.556.92 + 547.556.93+ 547-386

ДИСЕРТАЦІЯ
«Реакції на основі продуктів перегрупувань 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону»

Спеціальність 02.00.03– Органічна хімія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідні джерела

_____К. В. Залізна
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Марков Віктор Іванович, д. х. н., професор

Дніпро – 2018

АНОТАЦІЯ

Залізна К. В. Реакції на основі продуктів перегрупувань 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону.– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 «Органічна хімія» – ДВНЗ УДХТУ, Дніпро, 2018.

Розробка методів синтезу на основі доміно-реакцій є одним з найбільш цікавих і захоплюючих напрямків органічного синтезу. Вдалим об’єктом для дослідження подібних взаємодій є 2,2-дизаміщені піримідин-4-они завдяки потужному синтетичному потенціалу для конструювання різноманітних гетероциклічних систем. Прикладом таких багатостадійних перетворень є відкрите на кафедрі ТОРФП ДВНЗ УДХТУ перегрупування гемінального азину 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака з утворенням суміші двох похідних ціангідрованих акридинів, які важко синтезувати іншими способами. Ця реакція стала поштовхом до систематичного дослідження закономірностей даної доміно-реакції на прикладі інших заміщених піримідин-4-онів. Межі використання цієї реакції не були повністю визначені. Тому даний напрямок досліджень лишається актуальним.

Крім дослідження вище зазначеного перегрупування 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону не менший інтерес становлять продукти, отримані на основі реакцій цієї спіросполуки з електрофільними реагентами, зокрема й реактивом Вільсмайєра-Хаака. Обмежена кількість літературних даних стосовно дослідження хімічних властивостей отриманих продуктів, а саме 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилу, 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрилу та циклогексанон-2-карбоксаміду та їх здатність до широкого кола реакцій робить даний напрямок досліджень перспективним та актуальним і дозволяє відкрити шлях до синтезу нових сполук.

Раніше під керівництвом проф. Маркова В. І. автори: Фарат О. К., Варениченко С. А., Залізна К. В. (Велика К. В.) відкрили перегрупування тетрагідроспірохіназолін-4-ону під дією реактиву Вільсмайєра-Хаака, в результаті якого отримано суміш продуктів октагідроакридин-4-карбонітрилу та 4,5-диформіл-гексагідроакридин-8а-карбонітрилу, які доводилось розділяти методом кристалізації.

В результаті детального дослідження цієї реакції встановлено, що співвідношення карбонітрилів залежить від порядку додавання реагентів. При поступовому додаванні тетрагідроспірохіназолін-4-ону до формілюючої суміші та інтенсивному перемішуванні вихід 4,5-диформіл-гексагідроакридин-8а-карбонітрила зростає з 10% до 35%, а кількість октагідроакридин-4-карбонітрилу складає менше 2%, зворотній порядок додавання реагентів приводить до утворення виключно октагідроакридин-4-карбонітрилу (65%). Цей експериментальний факт свідчить про протікання реакції через спільний інтермедіат, для якого можлива циклізація або подальше формілювання в умовах дефіциту рагенту Вільсмайєра-Хаака або його надлишку в момент змішування.

Відкрите перегрупування тетрагідроспірохіназолін-4-ону під дією реактиву Вільсмайєра-Хаака стало початком досліджень на прикладі інших гемінальних систем. Для розширення меж даного перегрупування синтезовано сполуки піримідин-4-онового ряду. У результаті проведених досліджень встановлено особливості їх перегрупування під дією електрофільних реагентів, які критичним чином залежать від їх будови.

В результаті реакції 2-спіропохідного піролопіримідин-4-ону в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака отримано продукт рециклізації з утворенням Нітрогензаміщеного піримідин-4-онового фрагменту. На основі аналізу даних РСА виявлено, що циклогексеновий цикл розвернутий майже ортогонально до піримідинового через наявність поруч двох метильних груп в піроліновому циклі. Очевидно, в такому випадку подвійний зв'язок циклогексенового циклу є неактивованим, оскільки відсутнє його спряження

з неподіленою електронною парою атому Нітрогену, ці дані дали можливість пояснити, чому не відбувається формілювання подвійного ендоциклічного зв'язку. Встановлення структури отриманої сполуки здійснювалось за даними РСА, ЯМР ^{1}H та мас-спектрометрії. Показано, що 2,2-диалкілзаміщені піролопіримідин-4-они вступають в реакцію з реактивом Вільсмайєра-Хаака, але через багатокомпонентність отриманих сумішей виділити аналітичні зразки для ідентифікації не вдалось.

Для визначення впливу відсутності нуклеофільних центрів для атаки реактивом Вільсмайєра-Хаака реакцію проводили на прикладі похідних 2,2 - дизаміщених хіназолін-4-онів. При нагріванні 2-спірохіназолін-4-ону в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака в результаті міжмолекулярної взаємодії проміжних інтермедіатів відбувається утворення N-циклогекс-1-ен-1-іл-2-(циклогексиліденаміно)бензаміду. Використання в якості вихідної речовини 2,2-диметилхіназолінону у тих самих умовах реакції приводить до N-[(1E)-(диметиламіно)метилен]-2-{[(1Z)-1-метилпроп-1-ен-1-іл]аміно}бензаміду.

Показано, що за кімнатної температури впродовж 10 діб або при нагріванні 60-80˚С впродовж 2-х годин 1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопента[d]піримідин]-4'(3'H)-он в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака лише формілюється, а перегрупування з утворенням бісанельованого піридину відбувається при нагріванні до 110˚С. У той час ціанетильований аналог 1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопента[d]піримідин]-4'(3'H)-ону перегруповується очікуваним чином при незначному нагріванні або за кімнатної температури з утворенням динітрилпохідного гідрованого акридину.

Введення піролінового циклу в будову вихідних речовин сприяє появі нової біологічної активності в отриманих продуктах. Крім умов реакції Вільсмайєра-Хаака досліджено перегрупування піролопіримідин-4-онів під дією $POCl_3$ при кип'ятінні у толуолі, яке також проходить через утворення проміжних імідоїлхлоридів. В результаті рециклізації отримано похідні 4-амінопіридинів. Дослідженнями, проведеними на базі НДІ ДМА

медикобіологічних проблем академії МОЗ України, встановлено, що 2,3,3-триметил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1Н-піроло[3,4-b]хінолін-9-амін проявляє нейротропну активність з високими показниками.

Другу половину дисертаційної роботи присвячено реакціям на основі продуктів перегрупування 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону під дією електрофільних реагентів. Зокрема, в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака було отримано суміш двох октагідроакридин-карбонітрилів, дослідження хімічних властивостей яких стало логічним продовженням попереднього розділу.

Імін-єнамінна таутомерія в молекулі октагідроакридин-4-карбонітрилу та його карбоксаміду сприяє активації положення 4-С і, як наслідок, проходженню електрофільного заміщення з солями арилдіазонію за механізмом приєднання-відщеплення. В концентрованій сульфатній або в хлоридній кислоті з використанням еквімольної кількості нітриту натрію утворюються азосполуки. Октагідроакридин-4-карбоксамід з солями арилдіазонію при дії надлишку нітриту натрію в концентрованій сульфатній кислоті реагує з утворенням проміжної азосполуки, амідна група якої гідролізується до карбоксильної за методом Буво та відщеплюється за механізмом Яппа-Клінгемана. В результаті реакції було виділено (4Е)-2,3,5,6,7,8-гексагідроакридин-4(1Н)-он(арил)гідразони. Таким чином показано, що для гідролізу та відщеплення амідної групи в октагідроакридин-4-карбоксаміді в умовах реакції азосполучення необхідне використання надлишку нітриту натрію в сульфатній кислоті. Встановлено, що при обробці отриманих на основі октагідроакридин-4-карбоксаміду азосполук сумішшю сульфатної та оцтової кислот також утворюються гідразони.

Залежність утворення азосполук або гідразонів від умов проведення реакції октагідроакридин-4-карбоксаміду з солями арилдіазонію виявилась ефективним інструментом для направленого синтезу азосполук або гідразонів. З метою встановлення особливостей протікання реакції солей арилдіазонію із сполуками, в яких нуклеофільний центр генерується за

рахунок таутомерії, як вихідну речовину було обрано циклогексанон-2-карбоксамід, в якому активація відбувається в результаті кето-єнольної таутомерії. За даними ЯМР ^{1}H у ДМСО-d_6 циклогексанон-2-карбоксамід переважно знаходиться в єнольній формі, що створює можливість проведення реакцій з широким набором солей діазонію. Вперше проведено реакцію циклогексанон-2-карбоксаміду з солями діазонію, яка приводить до утворення поліфункціональних N-арилгідразонів за механізмом реакції Яппа-Клінгемана.

Встановлено, що розкриття циклу циклогексанон-2-карбоксаміду та утворення гідразонів відбувається незалежно від умов проведення реакції та природи взятих солей арилдіазонію. Для додаткового підтвердження конфігурації гідразонів було проаналізовано спектри NOESY гомоядерної кореляції ^{1}H-^{1}H. Згідно кореляційних даних підтверджується наявність водневого зв’язку характерного для Z-ізомеру та його відсутність в гідразонах з E-конфігурацією. В процесі встановлення будови 7-аміно-6-[арилгідразино]-7-оксогептанових кислот за даними ЯМР ^{1}H, записаних в ДМСО-d_6, встановлено, що вони знаходяться виключно у вигляді E- або Z-ізомерів, тоді як в спектрах $CDCl_3$ присутні сигнали обох ізомерів. Виявлено, що отримані 7-аміно-6-[арилгідразино]-7-оксогептанові кислоти проявляють високий рівень біологічної активності.

Синтезовано нові похідні індолу на основі (арил)гідразонів(4E)-2,3,5,6,7,8-гексагідроакридин-4(1H)-он в умовах реакції Фішера. Однак через наявність сильно дезактивуючої нітрогрупи в арильному фрагменті арилгідразонів вихід індолілакридинів не перевищує 20%. Реакція протікає при кип'ятінні (арил)гідразонів (4E)-2,3,5,6,7,8-гексагідроакридин-4(1H)-онів в оцтовій кислоті, насиченій сухим HCl з додаванням надлишку безводного хлориду цинку. У тих самих умовах було отримано індолілмасляні кислоти на основі 7-аміно-6-[арилгідразино]-7-оксогептанових кислот.

Ще одним прикладом формального електрофільного заміщення по 4-C(sp^3)-H зв'язку у молекулах октагідроакридин-4-карбонітрилу та його аміду

є реакція нітрозування. Нітропохідні утворюються в результаті окиснення проміжних нітрозосполук, про наявність яких свідчило зелене забарвлення на початку додавання нітриту натрію до вихідних октагідроакридинів. У випадку нітрозування октагідроакридин-4-карбонітрилу утворювався побічний продукт - димер октагідроакридин-4-карбонітрилу, механізм утворення якого, безумовно, є радикальним. Підтвердженням утворення такого димеру стало дослідження термічного розкладу азосполук - 4-арил діазеніл-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилів. Нагріванням азосполук в п-ксилолі або диметилацетаміді за допомогою GC-MS та LC-MS було зареєстровано масу молекулярного йону 422, сполуки, яка є продуктом рекомбінації двох 4-ціаноктагідроакридинових радикалів. Димер було виділено в індивідуальному вигляді та підтверджено його будову на основі даних ЯМР ^{1}H та мас-спектрометрії.

Реакцією октагідроакридин-4-карбонітрилу та 9-хлор тетрагідроакридину з N-арилмалеїмідами без застосування каталізаторів у ДМСО було отримано аддукти єнового синтезу. Структури отриманих сполук підтверджено комплексом спектральних даних. Крім того, будову (3S/3R)-3-[(4R/4S)-9-хлоро-1,2,3,4-тетрагідроакридин-4-іл]-1-(3-нітрофеніл)-піролідин-2,5-діону було доведено за допомого методу РСА. Встановлено, що реакція з використанням у якості субстрату октагідроакридин-4-карбоксаміду протікає з утворенням продуктів подальшої рециклізації. Рушійною силою протікання реакції переамідування є ентропійний фактор та утворення стійкого N-заміщенного арилмалеіміду. Запропоновано схему реакції функціоналізації октагідроакридин-4-карбоксаміду.

На основі 4,5-диформіл-гексагідроакридин-8а-карбонітрилу, навіть при дещо зниженій реакційній здатності альдегідних груп, отримано основи Шиффа з необхідною геометрією для комплексоутворення. А темплатним синтезом 4,5-диформіл-гексагідроакридин-8а-карбонітрилу з гідразингідратом синтезовано вісімнадцятичленну макроциклічну сполуку.

Отримані сполуки завдяки своїй структурі становлять інтерес як полідентатні ліганди.

Ключові слова: Піролопіримідин-4-они, хіназолін-4-они, імідоїлхлорид, реагент Вільсмайєра-Хаака, 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил, 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрил, азосполучення, 7-аміно-6-[арилгідразино]-7-оксогептанові кислоти, індолілмасляні кислоти, основи Шиффа, теплатний синтез.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Реакции октагидроакридин-4-карбонитрила (карбоксамида) с электрофильными реагентами / Е. В. Зализная (Е. В. Великая), О. К. Фарат, Н. Ю. Горобец, В. И. Марков, Р. И. Зубатюк, А. В. Мазепа, Е. В. Ващенко // Химия гетероциклических соединений. - 2015. - Т. 51, №4. - С. 327–333.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.

2. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Реакционная способность геминального азина – 5’,6’,7’,8’-тетрагидро-1’н-спиро[циклогексан-1,2’-хиназолин]-4’(3’Н)-она и его производных / В. И. Марков, О. К. Фарат, С. А. Варениченко, Е. В. Зализная (Е. В. Великая), Ю. П. Строев // Вопросы химии и химической технологии. – 2015. -Т. 2, № 100. - С. 53-64.

Основний внесок здобувача: участь у виконанні експериментального дослідження, участь в обговоренні результатів та написанні статті.

3. Zaliznaya, E. V. (Velikaya, E. V.) Functionalization of tetra- and octahydroacridine derivatives through Michael addition / E. V. Zaliznaya, (E. V. Velikaya), O. K. Farat, S. A.Varenichenko, A. V. Mazepa, V. I.Markov // Tetrahedron Letters.- 2016. - Vol. 57, №31. - P. 3485–3487.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні та виконанні експериментального дослідження, участь в обговоренні результатів досліджень та написанні статті.

4. Zalizna, E. V. (Velikaya, E. V.) The intereaction of 4,5-diformyl-2,3,6,7,8,10-hexahydroacridine-8a(1H)-carbonitrile with N-nucleophiles / E. V. Zalizna (E. V. Velikaya) T. P. Polishuk, S. A. Varenichenko, O. K. Farat, V. I. Markov // Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry. – 2016. - Vol. 14, № 55. - P. 38-42.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.

5. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Реакционная способность 4-метил-1,5-диазаспиро[5.5]ундек-3-ен-2-она и его производных / С. А. Варениченко, Е. В. Зализная (Е. В. Великая), В. И. Марков // Вопросы химии и химической технологии. – 2017. – Т.4 С. 8-13. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, участь у виконанні експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

6. Великая, Е. В. (Зализная, Е. В.) Азосочетание 4-циан-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридина с солями арилдиазония / В. И. Марков, В. С. Авдалова, С.А. Варениченко, О. К. Фарат // VI Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології», Дніпропетровськ. - 2013. -С. 24.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

7. Великая, Е. В. (Зализная, Е. В.) Реакции 4,5-диформил-гексагидроакридин-8-карбонитрила с аминами / В. И. Марков, Э. В. Латышева, Е. В. Великая (Е. В. Зализная), С. А. Варениченко, О. К. Фарат // VI Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та

молодих вчених «Хімія та сучасні технології», Дніпропетровськ. - 2013. - С. 42.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

8. Великая, Е. В. (Зализная, Е. В.) Синтез и реакции 2,2-дизамещенных пиримидин-4-онов / В. И. Марков, Е. В. Великая (Е. В. Зализная), С. А. Варениченко, О. К.Фарат / VI Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів, та молодих вчених «Хімія та сучасні технології», Дніпропетровськ - 2013. - С. 46.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

9. Велика, К. В. (Залізная, К. В.) Азосполучення 4-ціан-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридину з солями діазонію / Марков, В. І., Фарат, О. К., Велика, К. В. (Залізная, К. В.), Варениченко, С. А.: В: XXIII Українська конференція з органічної хімії, Чернівці. - 2013. - С.31.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

10. Великая, Е. В. (Зализная, Е. В.) Шиффовы основания на основе 4,5-диформил-гексагидроакридин-8а-карбонитрила / Е. В. Великая (Е. В. Зализная) В. И. Марков, С. А. Варениченко, О. К. Фарат / VI Международная научно-техническая конференция «Новейшие энерго- и ресурсосохраняющие химические технологии и экологические проблемы», Одесса. - 2013. -С.42.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

11. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Азосочетание 4-циан-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридина и его амида с солями арилдиазония / Зализная Е. В.

(Великая Е. В.), В. И. Марков, О. К. Фарат // Международная всероссийская научная конференция «Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», Санкт-Петербург. - 2014. - С.76.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

12. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Реакции 4-циан-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридина / А. О. Сидорова, Е. В. Зализная (Е. В. Великая), С. А. Варениченко, О. К. Фарат, В. И. Марков // XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, Дніпропетровськ. -2014. - С.102.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

13. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Азосочетание окагидроакридин-4-карбонитрила с ароматическими солями диазония / А. В. Вовк, Е. В. Зализная (Е. В. Великая), О. К. Фарат, В. И.Марков / XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, Дніпропетровськ. - 2014. - С.107.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

14. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Реакция нитрования октагидроакридин-4-карбонитрила (карбоксамида) / А. О. Сидорова, Е. В. Зализная (Е. В. Великая), О. К. Фарат, В. И.Марков // VII Міжнародна науково-технічна конференуія студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології», Дніпропетровськ. - 2015. - С.54.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

15. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Аза-еновые реакции в ряду октагидроакридин-4-карбонитрила (карбоксамида) / А. О. Сидорова, Е. В. Зализная (Е. В. Великая), О. К. Фарат, С. А. Варениченко, В. И. Марков // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, Дніпропетровськ. - 2015. - С. 160.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

16. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Реакционная способность продуктов перегруппировки геминального азина в условиях реакции Вильсмайера-Хаака / Е. В. Зализная (Е. В. Великая), А. О. Сидорова, О. К. Фарат, С. А. Варениченко, В. И. Марков // Всеукраїнська студентська наукова конференція з міжнародною участю «Наукова Україна», Дніпропетровськ. - 2015. - С. 670 – 672.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

17. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Реакционная способность 2,2-дизамещенных пиримидин-4-онов / Е. В. Зализная (Е. В. Великая), С. А. Варениченко, В. И. Марков, О. К. Фарат // Міжнародна міждисциплінарна наукова конференція студентів, аспірантів і молодих вчених «Science and Scientists», Дніпропетровськ. - 2015. - С. 134 – 136.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

18. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Визначення біологічної активності масляного розчину хімічної сполуки Е 149 / Е. В. Зализная (Е. В. Великая),

К. О. Супруненко, О. Л. Дроздов, В. І. Марков // Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Здобутки теоретичної медицини –в практику охорони здоров'я –2016», Запоріжжя. - 2016. - С.80-81.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

19. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Метод функционализации производных акридина / Е. В. Зализная (Е. В. Великая), С. А. Варениченко, В. И. Марков // IX Всеукраїнська наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнардною участю «Хімічні проблеми сьогодення», Вінниця. - 2016. - С. 101.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

20. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Синтез полифункциональных гидразонов в условиях Яппа-Клингеманна / Е. В. Зализная (Е. В. Великая), О. В. Череута, С. А. Варениченко, О. К. Фарат, В. И. Марков // Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразинські читання», Харків. - 2016. - С. 102.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

21. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Синтез полифункциональных гидразонов в условиях Яппа-Клингеманна / Е. В. Зализная (Е. В. Великая), О. В. Череута, С. А. Варениченко, О. К. Фарат, В. И. Марков // XI V Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, Дніпропетровськ. - 2016. - С. 35.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

22. Залізна, К. В. (Велика, К. В.) Перегрупування гемінальних азинів та оксазинів під дією реактиву Вільсмайєра-Хаака / В. І. Марков, О. К. Фарат, С. А. Варениченко, Залізна К. В. (Велика, К. В.), Загорулько С.П. // XXIV Українська конференція з органічної хімії, Полтава. - 2016.- С.22.

Особистий внесок автора: часткове виконання експериментального дослідження.

23. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Одностадийный метод синтеза производных аминоакридинов / Е. В. Зализная (Е. В. Великая), Т. В. Полишук, С. А. Варениченко, В. И. Марков, О. К. Фарат // II Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні проблеми хімії та хімічної технології», Київ. - 2016. - С. 72-73.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

24. Залізна, К. В. (Велика, К. В.) Внутрішньомолекулярне перегрупування похідних піримідин-4-ону під дією кислотних реагентів / К. В. Залізна (К. В. Велика), О. К. Фарат, С. А. Варениченко, В. І. Марков // IX Всеукраїнська наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Хімічні Каразинські читання», Харків. - 2017. - С. 106.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

25. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Синтез полифункциональных гидразонов в условиях реакции Яппа-Клингеманна / Н. В. Сметанин, Е. В. Зализная, (Великая, Е. В.), С. А. Варениченко, О. К. Фарат, В. И. Марков // VIII Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з міжнародною участю «Хімія та сучасні технології», Дніпро. - 2017. - С.27.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

ABSTRACT

The development of synthesis methods based on domino-reactions is one of the most interesting and exciting directions of organic synthesis. A successful object for the investigation of such interactions is 2,2-disubstituted pyrimidine-4-ones due to the powerful synthetic potential for constructing heterogeneous heterocyclic systems. An example of such multistage transformations is the reorganization of the geminal azine −5',6',7',8'-tetrahydro-1'N-spiro[cyclohexane-1,2'-quinazoline]-4' (3' H)-one under the action of the Vilsmeier-Haack reagent at the department of Technology of organic substances and pharmaceuticals in Ukrainian State Chemical Technology University, to form a mixture of two derivatives of cyanide acridines that are difficult to synthesize by other methods. This reaction has become an impetus for a systematic study of the patterns of this domino-reaction on the example of other substituted pyrimidine-4-ones. The limits of the use of this reaction were not fully defined. Therefore, this area of research is still relevant.

In addition to the above-mentioned study, products of the 5',6',7',8'-tetrahydro-1'H-spiro [cyclohexane-1,2'-quinazoline] -4'(3'H) obtained on the basis of the reactions of this spirocompound with electrophilic reagents, in particular the Vilsmeier-Haack reagent. Limited number of literary data on the study of the chemical properties of the products obtained, namely 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridine-4-carbonitrile, 4,5-diformyl-2,3,6,7,8,10-hexahydroacridin-8a (1H)-carbonitrile and cyclohexanone-2-carboxamide, and their reactivity makes research on this subject promising and relevant and allows us to open the way for the synthesis of new compounds.

Previously by authors: Ph.D. Farat O. K., Ph.D. Varenichenko S.A., Zaliznaya K.V. (Velikayaa E. V.) under the direction of prof. Markov V.I., a reagent of tetrahydrospiroquinazolin-4-one was discovered under the action of the Vilsmeier-Haack reagent, which resulted in a mixture of products of octahydroacridine-4-carbonitrile and 4,5-diformyl-hexahydroacridine-8a-carbonitrile, which are difficult to synthesize in other ways.

As a result of a detailed study of this reaction, it was found that the ratio of carbonitrile depends on the order of adding reagents. With the gradual addition of tetrahydrospiroquinazoline to the formulation mixture and the intensive mixing, the yield of 4,5-diformyl-hexahydroacridine-8a-carbonitrile increases from 10% to 35% and the amount of octahydroacridine-4-carbonitrile is less than 2%, the reverse order of addition reagents leads to the formation of exclusively octahydroacridine-4-carbonitrile (65%). This experimental fact indicates the occurrence of a reaction through a common intermediate, which may be cyclized or further formulated under the conditions of the Vilsmeier-Haack agent or its excess at the time of mixing.

The open rearrangement, tetrahydrospiroquinazolin-4-one under the action of the Vilsmeier-Haack reagent, was the start of studies on the example of other geminal systems. The compounds of the pyrimidine-4-one series are synthesized to expand the boundaries of this regrouping. As a result of the conducted studies, the peculiarities of their regrouping under the action of electrophilic reagents, which depend critically on their structure, have been established.

As a result of the reaction of 2-spiropropide pyrolo-pyrimidine-4-one in the conditions of the Vilsmeier-Haack reaction, a product of recyclization was obtained to form the nitrogene-substituted pyrimidine-4-one fragment. On the basis of the analysis of the data, it has been found that the cyclohexene cycle is rotated almost orthogonally to the pyrimidine, due to the presence of two methyl groups in the pyrolynous cycle. Obviously, in this case, the double bond of the cyclohexene ring is inactivated, since its conjugation with the undivided electron pair of the nitrogen atom is absent, these data made it possible to explain why there

is no formalization of the double endocyclic bond. The structure of the resulting compound was established according to the data of the X-ray, ^{1}H NMR and mass spectrometry. It was shown that 2,2-dialkyl-substituted pyrolo-pyrimidine-4-ones reacted with the Vilsmeier-Haack reagent, but due to the multicomponentity of the resulting mixtures, analytical samples could not be identified for identification.

To determine the effect of the absence of nucleophilic centers to attack the Vilsmeier-Haack reagent, the reaction was carried out on the example of derivatives of 2,2-substituted quinazolin-4-ons. When heating 2-spirochinazolin-4-one in the conditions of the Vilsmeier-Haack reaction, as a result of the intermolecular interaction of intermediate intermediates, the formation of N-cyclohex-1-en-1-yl-2- (cyclohexylideneamino) benzamide is formed. The use as a starting material of 2,2-dimethylquinazolinone under the same reaction conditions results in N-[(1E)-(dimethylamino)methylene]-2-{[(1Z)-1-methylprop-1-en-1-yl]amino} benzamide.

It was shown that at room temperature for 10 days or with heating of 60-80 °C for a further 2 hours, the compound 1',5',6',7'-tetrahydropyrro[cyclohexane-1,2'-cyclopenta[d]pyrimidine]-4'(3'H)-one under the conditions of the Vilsmeier-Haack reaction is only formulated, and rearrangement with the formation of bisannelled pyridine occurs when heated to 110°C. At that time, the cyanylethylene analogue of 1',5',6',7'-tetrahydropyrro[cyclohexane-1,2'-cyclopenta[d]pyrimidine]-4'(3'H)-one is regrouped with expected heating under slight heating or room temperature with the formation of dinitrile derivative of hydrogenated acridine. The introduction of the pyrolino ring in the structure of the starting substances, contributes to the emergence of new biological activity in the resulting products.

In addition to the conditions of the Vilsmeier-Haack reaction, the rearrangement of pyrolo-pyrimidine-4-one under the action of $POCl_3$ under boiling in toluene was investigated, which also proceeds through the formation of intermediate imidoylchlorides. As a result of recycling, derivatives of 4-aminopyridines were obtained. Researches carried out on the basis of the Research

Institute of the SMA Medical and Biological Problems Academy of the Ministry of Health of Ukraine found that 2,3,3-trimethyl-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-pyrrolo [3,4-b] quinoline-9- amine exhibits neurotropic activity with high rates.

The second half of the dissertation is devoted to reactions based on the products of the regrouping of 5',6',7',8'-tetrahydro-1'N-spiro[cyclohexane-1,2'-quinazoline]-4'(3'H)-one under action of electrophilic reagents. In particular, under the conditions of the Vilsmeier-Haack reaction, a mixture of two octahydroacridine carbonitrile was obtained, the study of its chemical properties was a logical extension of the previous section.

The imine-enaminal tautomerism in the octahydroacridine-4-carbonitrile molecule and its carboxamide promotes the activation of the 4-C position and, consequently, the electrophilic substitution of the aryldiazone salts by the attachment-splitting mechanism. Azocompounds are formed in concentrated sulfate or in chloridic acid using the equivalent amount of sodium nitrite. Octahydroacridine-4-carboxamide with aryldiazone salts under the action of excess sodium nitrite in concentrated sulfuric acid reacts with the formation of an intermediate azo compound, the amide group which is hydrolyzed to the carboxyl by the method of Buvo and cleaved by the Yappa-Klinghaman mechanism. As a result of the reaction, (4E/Z)-2,3,5,6,7,8-hexahydroacridine-4(1H)-one(aryl)hydrazones was isolated. Thus it is shown that for the hydrolysis and cleavage of the amide group in octahydroacridine-4-carboxamide in the conditions of the azocoupling reaction, it is necessary to use an excess of sodium nitrite in sulfate acid. It was established that when processing the azo compounds obtained on the basis of octahydroacridine-4-carboxamide with a mixture of sulfate and acetic acids, hydrazones are also formed.

The dependence of the formation of azo compounds or hydrazons on the conditions for the reaction of octahydroacridine-4-carboxamide with aryldiazone salts proved to be an effective tool for directed synthesis of azo compounds or hydrazones. In order to determine the peculiarities of the reaction of aryldiazone salts with compounds in which the nucleophilic center is generated by

tautomerism, cyclohexanone-2-carboxamide was selected as the starting material, in which activation occurs as a result of keto-enol tautomerism. According to NMR ^{1}H in DMSO-d_6, cyclohexanone-2-carboxamide is preferably in the form of a denomination, which makes it possible to carry out reactions with a wide range of diazonium salts. For the first time, the reaction of cyclohexanone-2-carboxamide with diazonium salts was conducted, which leads to the formation of polyfunctional N-arylhydrazones by the mechanism of the Yappa-Klinghaman reaction.

It was established that the disclosure of the cyclohexanone-2-carboxamide cycle and the formation of hydrazones occurs irrespective of the conditions of the reaction and the nature of the aryldiazone salts taken. For additional confirmation of the configuration of hydrazones, the NOESY spectra of the homonuclear correlation of ^{1}H-^{1}H were analyzed. According to the correlation data, the presence of a hydrogen bond characteristic of the Z-isomer and its absence in hydrazones with an E-configuration are confirmed. In the process of establishing the structure of 7-amino-6-[arylhydrazino]-7-oxoheptanoic acid, according to NMR ^{1}H recorded in DMSO-d_6, it was found that they are exclusively in the form of E or Z isomers, while in the spectra of $CDCl_3$ there are signals of both isomers. It was found that the obtained 7-amino-6- [arylhydrazino]-7-oxoheptanoic acids exhibit a high level of biological activity.

New derivatives of indole on the basis of (aryl)hydrazones(4E)-2,3,5,6,7,8-hexahydroacridine-4(1H)-one under the conditions of Fisher's reaction were synthesized. However, due to the presence of highly deactivating nitrogroup in the aryl fragment of arylhydrazone, the yield of indolylacrids does not exceed 20%. The reaction proceeds upon boiling (aryl)hydrazones(4E)-2,3,5,6,7,8-hexahydroacridine-4(1H)-one in acetic acid, saturated with dry HCl, with the addition of an anhydrous zinc chloride. Under the same conditions, indolyl-butyric acids were obtained on the basis of 7-amino-6-[arylhydrazino]-7-oxoheptanoic acids.

Another example of the formal electrophilic substitution in the 4-C (sp^3) -N bond in the octahydroacridine-4-carbonitrile and its amide molecules is the nitrosation reaction. The nitro-derivatives are formed as a result of the oxidation of intermediate nitro compounds, the presence of which showed a green color at the beginning of the addition of sodium nitrite to the original octahydroacridines. In the case of ottahydroacridine-4-carbonitrile, the by-product, the dimer of octahydroacridine-4-carbonitrile, was formed, the mechanism of formation of which is definitely radical. A confirmation of the formation of such a dimer was the study of the thermal decomposition of azocompounds-4-aryldiazonyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridine-4-carbonitrile. By heating the azocompounds in p-xylene or dimethylacetamide using GC-MS and LC-MS, the mass of the molecular ion 422 compound, which is the product of the recombination of the two 4-cyano-octahydroacridic radicals, was recorded. The dimer was isolated in individual form and its structure confirmed on the basis of NMR ^{1}H data and mass-spectrometry.

The reaction of octahydroacridine-4-carbonitrile and 9-chloro-tetrahydroacridine with N-arylmalimides without the use of catalysts in DMSO yielded ene-synthesis adducts. Structures of the obtained compounds are confirmed by a set of spectral data. In addition, the structure of (3S/3R)-3-[(4R/4S)-9-chloro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-4-yl]-1-(3-nitrophenyl)pyrrolidine-2,5-dion was proved by the help of the X-ray method. It was established that the reaction with the use of octahydroacridine-4-carboxamide as a substrate proceeds with the formation of products of further recycling. The driving force behind the reaction of reamidation is the formation of a stable N-substituted arylmaleimide. The scheme of functionalization reaction for octahydroacridine-4-carboxamide is proposed.

Based on 4,5-diformyl hexahydroacridine-8a-carbonitrile, even with somewhat lower reactive ability of aldehyde groups, Schiff's base with the necessary geometry for complexation were obtained. A matrix synthesis of diformyl hexahydroacridine-8a-carbonitrile with hydrazine hydride synthesized an

eighteen-membered macrocyclic compound. The resulting compounds due to their structure are of interest as polydentane ligands.

Key words: Pyrrolopyrimidine-4-ones, quinazoline-4-ones, imidoylchloride, Vilsmeier-Haack reagent, 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridine-4-carbonitrile, 4,5-diformyl-2,3,6,7,8,10-hexahydroacridine-8a(1H)carbonitrile, azocompounds, 7-amino-6-[arylhydrazino]-7-oxoheptanoic acids, indolyl-butyric acids, Schiff's bases, template reaction.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ. 23
ВСТУП. 24

РОЗДІЛ 1.

СИНТЕЗ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ НА ОСНОВІ ПЕРЕГРУПУВАНЬ СПІРОЦИКЛОГЕКСАН-ТЕТРАГІДРОХІНАЗОЛІНОНУ.(літературний огляд). 32

1.1 Синтез та структурні особливості 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону. 32

1.2 Реакції заміщення та перегрупування тетрагідроспірохіназолін-4-ону. 35

1.3 Перегрупування тетрагідроспірохіназолін-4'(3'Н)-ону в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака та деякі властивості отриманих продуктів. 41

1.4 Реакції продуктів перегрупувань 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро [циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-она. 48

РОЗДІЛ 2

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ПЕРЕГРУПУВАННЯ 2,2-ДИЗАМІЩЕНИХ ПІРИМІДИН-4-ОНІВ ПІД ДІЄЮ ЕЛЕКТРОФІЛЬНИХ АГЕНТІВ 53

2.1 Перегрупування похідних піримідин-4-ону в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака 54

2.2 Перегрупування гемінальних азинів під дією $POCl_3$ 72

2.3 Експериментальна частина до розділу 2 75

РОЗДІЛ 3

РЕАКЦІЇ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ ПЕРЕГРУПУВАНЬ 5',6',7',8'-ТЕТРАГІДРО-1'Н-СПІРО[ЦИКЛОГЕКСАН-1,2'-ХІНАЗОЛІН]-4'(3'Н)-ОНУ. 80

3.1 Взаємодія солей арилдіазонію з гідрованими акридинами та циклогексанон-2-карбоксамідом. 82
Експериментальна частина до розділу 3.1. 93
3.2 Синтез функціонально заміщених індолів на основі циклізації гідразонів за методом Фішера. 103
Експериментальна частина до розділу 3.2. 106
3.3 Похідні окта- та тетрагідроакридинів в реакції аза-єнового синтезу. . 112
Експериментальна частина до розділу 3.3. 121
3.4 Інші хімічні властивості октагідроакридин-4-карбонітрилу та октагідроакридин-4-карбоксаміду 127
Експериментальна частина до розділу 3.4. 131
3.5 Реакційна здатність 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрилу. 133
Експериментальна частина до розділу 3.5. 139
ВИСНОВКИ. 143
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ. 145

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДМАА	Диметилацетамід
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДМФА	N,N-диметилформамід
м.д.	Мільйонні долі
НЕП	Неподілена електронна пара
ПФК	Поліфосфорна кислота
РСА	Рентгеноструктурний аналіз
ТШХ	Тонкошарова хроматографія
EI	Electron Impact Ionization (іонізація електроним ударом)
FAB	Fast atom bombardment (бомбардування швидкими атомами)
GC-MS	Gas chromatography–mass spectrometry
LC-MS	Liquid chromatography–mass spectrometry
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
п-TsOH	п-толуолсульфокислота

ВСТУП

Актуальність дослідження: Розробка методів синтезу на основі доміно-реакцій є одним з найбільш цікавих і захоплюючих напрямків органічного синтезу. Вдалим об’єктом для дослідження подібних взаємодій є 2,2-дизаміщені піримідин-4-они завдяки потужному синтетичному потенціалу для конструювання різноманітних гетероциклічних систем. Прикладом таких багатостадійних перетворень є відкрите на кафедрі ТОРФП ДВНЗ УДХТУ перегрупування гемінального азину -5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака з утворенням суміші двох похідних ціангідрованих акридинів, які важко синтезувати іншими способами. Дана реакція стала поштовхом до систематичного дослідження закономірностей даної доміно-реакції на прикладі інших заміщених піримідин-4-онів. Межі використання цієї реакції не були повністю визначені. Тому даний напрямок досліджень й досі лишається актуальним.

Крім дослідження вище зазначеного перегрупування 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону не менший інтерес представляють продукти, отримані на основі реакцій цієї спіросполуки з електрофільними реагентами, зокрема й реактивом Вільсмайєра-Хаака. Обмежена кількість літературних даних стосовно дослідження хімічних властивостей отриманих продуктів, а саме 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилу, 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрилу та циклогексанон-2-карбоксаміду та їх реакційна здатність робить даний напрямок досліджень перспективним та актуальним, і дозволяє відкрити шлях до синтезу нових сполук.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: Робота є частиною досліджень, що проводились на кафедрі ТОРФП Українського державного хіміко-технологічного університету згідно планів Міністерства освіти і науки

України за держбюджетними темами “Закономірності утворення Нітроген- та Сульфурвмісних гетероциклів. Нові перегрупування в умовах реакції Вільсмайєра” (№ держреєстрації 0112U002060) та “Нові синтетичні методи дизайну Нітроген- та Сульфурвмісних біологічно-активних сполук” (№ держреєстрації 0115U003159)

Мета і задачі дослідження: Метою роботи є дослідження перегрупування гемінальної системи N^1-C^2-N^3 похідних піримідин-4-онів під дією електрофільних реагентів та вивчення хімічних властивостей сполук отриманих на основі 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону.

Для досягнення поставленої мети потрібно було вирішити наступні завдання:

- дослідити особливості перегрупування гемінальних піримідин-4-онів під дією кислотних реагентів з метою виявлення закономірностей впливу структурних особливостей вихідних сполук та умов проведення експерименту на хід реакцій та будову отриманих продуктів;

- дослідити реакційну здатність активованого положення 4-С в будові 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилу та його аналогів в реакціях з електрофільними реагентами;

- визначити особливості протікання реакції по метиновим атомам Карбону 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксаміду та циклогексанон-2-карбоксаміду з солями арилдіазонію в кислому середовищі та дослідити перетворення отриманих сполук;

- дослідити реакційну здатність формільних груп 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрилу в реакціях з N-нуклеофілами з метою отримання основ Шиффа та макроциклічної сполуки, як потенціальних полідентатних лігандів;

- здійснити пошук та визначення біологічної активності серед отриманих сполук.

Об'єкт дослідження: похідні 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів, 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил, 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрил, циклогексанон-2-карбоксамід.

Предмет дослідження: Закономірності перегрупування похідних гемінальних азинів під дією електрофільних агентів. Особливості протікання реакції по активованим атомам Карбону 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксаміду та циклогексанон-2-карбоксаміду з солями арилдіазонію в умовах реакції азосполучення та перетворення отриманих сполук. Реакційна здатність 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрилу в реакціях з N-нуклеофілами.

Методи дослідження: Для досягнення поставленої в дисертаційній роботі мети були використані наступні методи: хімічний синтез, тонкошарова хроматографія, рентгеноструктурний аналіз, ІЧ-, ЯМР- ^{1}H, ^{13}C, NOESY ^{1}H-^{1}H-спектроскопія, мас-спектрометрія, GC-MS, LC-MS, елементний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів. В дисертації **<u>вперше:</u>**

- Знайдено умови для селективного синтезу 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилу та 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрилу при перегрупуванні 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака.

- Досліджено особливості протікання перегрупування похідних піримідин-4-онів з гемінальною системою N^1-C^2-N^3 під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака; на прикладі 1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопента[d]піримідин]-4'(3'Н)-ону та його ціанетильованого аналогу показано, що перегрупування відбувається та приводить до утворення ціанпохідних бісанельованого піридину, а відсутність активного центру для формілювання у випадках 7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідроспіро[1,2-піроло[3,4-d]піримідин-4(3Н)-ону, 1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону та 2,2-диметил-2,3-дигідрохіназолін-4(1Н)-ону спрямовує реакцію

до утворення 1-циклогекс-1-ен-1-іл-6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,4-d]піримідин-4-она, N-циклогекс-1-ен-1-іл-2-(циклогексиліден аміно) бензаміда та N-[(1E)-(диметиламіно)метилен]-2-{[(1Z)-1-метилпроп-1-ен-1-іл]аміно}бензаміда;

- Показано, що, 6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідроспіро[1,2-піроло[3,4-d]піримідин-4(3Н)-они перегруповуються під дією $POCl^3$ з утворенням похідних 4-амінопіридину;

- Вперше проведено функціоналізацію 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилу, 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксаміду та 1,2,3,4-тетрагідро-9-хлоракридину по типу аза-єнового синтезу N-арилзаміщеними малеімідами;

- Показано, що 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил взаємодіє з солями діазонію з утворенням азосполук, тоді як 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксамід та циклогексанон-2-карбоксамід за різними схемами реакції утворюють гідразони.

- Показано, що, незважаючи на знижену електрофільність атомів Карбону формільних груп, 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрил досить легко вступає в реакцію з N-нуклеофілами з утворенням основ Шиффа та макроциклічної сполуки.

- Виявлено за допомогою тестувань in vivo, що 2,3,3-триметил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1Н-піроло[3,4-b]хінолін-9-амін проявляє значну нейротропну активність. Також встановлено, що 7-аміно-6-[(4-арил)гідразоно]-7-оксогептанові кислоти проявляють високий рівень біологічної активності. Даний матеріал знаходиться на стадії патентування.

Практичне значення отриманих результатів:

-В ході роботи розроблено зручні та економічні методики синтезу сполук ряду функціональнозаміщених гідрованих акридинів, гідразонів, індолів, які представляють інтерес як нові біологічноактивні сполуки. В результаті проведених досліджень було встановлено, що серед бісанельованих 4-амінопіридинів 2,3,3-триметил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1Н-

піроло[3,4-b]хінолін-9-амін проявляє високий рівень нейротропної активності. Виявлено високу фармакологічну активність сполук серед гідразонів оксогептанових кислот. Ці дослідження знаходяться на стадії патентування.

- На основі 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрилу розроблено ефективний метод синтезу просторово організованих молекул, які мають центри зв'язування перехідних металів, на основі яких можуть бути створені високоефективні нанорозмірні сенсори.

Особистий внесок здобувача полягає в аналізі та систематизації літературних даних, плануванні та виконанні експериментальних досліджень, проведенні та оптимізації умов реакцій, інтерпретації спектральних даних та ідентифікації отриманих сполук, написанні публікацій, дисертації і автореферату.

Постановка задач, участь в обговоренні та узагальненні одержаних результатів і формулюння висновків на їх основі здійснювалися спільно із науковим керівником проф., д.х.н. Марковим В.І.

Автор висловлює щиру подяку к.х.н. Вареніченко С.А. та к.х.н. Фарату О.К. за допомогу у проведенні окремих експериментів та обговоренні їх результатів, а також к.х.н. Мазепі О.В. (Фізико-хімічний інститут ім.. А.В. Богатського НАНУ, м. Одеса) за проведення мас-спектрометричних досліджень.

Апробації результатів дисертації:

Результати роботи представлено на міжнародних і національних конференціях: VI Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології» (Дніпропетровськ, 2013), XXIII Українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013), VI Международная научно-техническая конференция «Новейшие энерго- и ресурсосохраняющие химические технологии и экологические проблемы» (Одесса, 2013), Всероссийская конференция с международным участием «Современные достижения химии непредельных

соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов» (Санкт-Петербург, 2014), XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпропетровськ, 2014), VII Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології» (Дніпропетровськ, 2015), XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпропетровськ, 2015), Всеукраїнська студентська наукова конференція з міжнародною участю «Наукова Україна» (Дніпропетровськ, 2015), Міжнародна міждисциплінарна наукова конференція студентів, аспірантів і молодих вчених «Science and Scientists» (Дніпропетровськ, 2015), Всеукраїнська науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я». (Запоріжжя, 2016), IX Всеукраїнська науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з міжнародною участю «Хімічні проблеми сьогодення» (Вінниця, 29-30 березня 2016), Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімічні Каразинські читання» (Харків, 2016), XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпропетровськ, 2016), XXIV Українська конференція з органічної хімії (Полтава, 2016), II Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні проблеми хімії та хімічної технології» (Київ, 2016), Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімічні Каразинські читання» (Харків, 2017), Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з міжнародною участю «Хімія та сучасні технології» (Дніпро, 2017).

Публікації. Результати роботи опубліковано у 25 наукових працях, в тому числі 2 статті у журналах, що входять до наукометричних баз даних, 3 статті у журналах з переліку наукових фахових видань України і 20 тез доповідей у матеріалах міжнародних та всеукраїнських конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, трьох розділів, висновків, списку використаної літератури (153 найменування), містить 62 схеми, 28 рисунків та 2 таблиці. Обсяг дисертації становить 162 сторінки.

РОЗДІЛ 1
СИНТЕЗ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ НА ОСНОВІ ПЕРЕГРУПУВАНЬ СПІРОЦИКЛОГЕКСАН-ТЕТРАГІДРОХІНАЗОЛІНОНУ.
(літературний огляд)

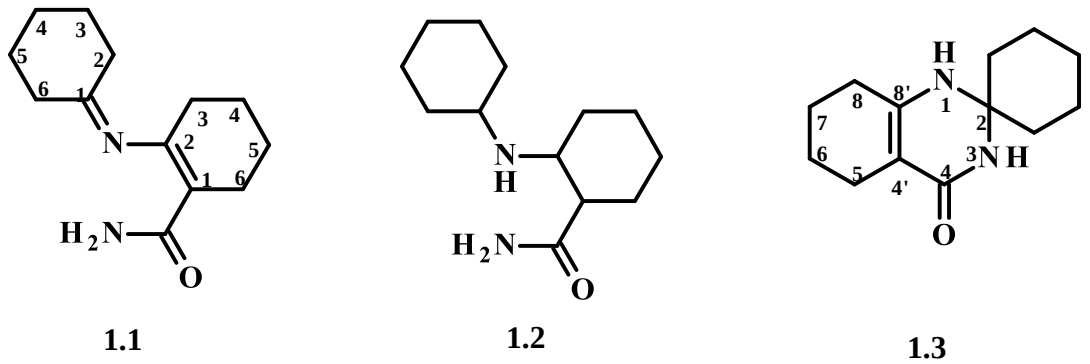
Сполуки ряду 2-спіро-піримідин-4-онів є важливими вихідними речовинами в синтезі біологічно-активних гетероциклічних систем [1-9]. 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-он є одним з найбільш цікавих представників, на основі якого отримано багато синтетично та практично цінних сполук [10]. Вперше синтез тетрагідроспірохіназолін-4-ону було здійснено у 1970 році, з цього моменту проводились дослідження його хімічних властивостей аж до 90-х років. Але синтетичний потенціал цієї сполуки виявився невичерпаним, оскільки в результаті відкриття на кафедрі "Технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів" ДВНЗ УДХТУ перегрупування під дією реактиву Вільсмайєра-Хаака було отримано важкодоступні іншими методами гідровані акридини.

Зважаючи на високий синтетичний потенціал та практичну значимість продуктів перегрупувань 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону, необхідно розглянути літературні дані стосовно цієї теми.

1.1 Синтез та структурні особливості 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону

Перші дослідження конденсації циклічних кетонів з карбамідом проводились у 60-х роках [9,11]. Нагріванням карбаміду з циклогексаноном та триетаноламіном було отримано сполуку, яку канадські вчені вважали заміщеним карбамідом **1.1** [11], а пізніше запатентували як 2-

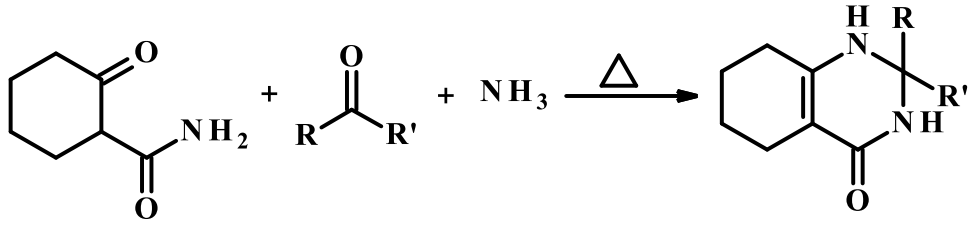
(циклогексиліденаміно)циклогекс-1-єн-1-карбоксамід **1.1** [9]. Для доказу будови автори наводили реакцію гідрування на PtO_2 у кислому середовищі з отриманням циклогексил-2-карбомоїлциклогексиламіну **1.2.** Але десятиріччям пізніше в результаті проведення більш детального дослідження було виявлено, що будова продукту конденсації циклогексанону та карбаміду відповідає 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону **1.3**, а не 2-(циклогексиліденаміно)циклогекс-1-єн-1-карбоксаміду **1.1,** як вважалось раніше (схема 1.1)[12,13] .



1.1 **1.2** **1.3** (1.1)

Автори [13] повідомили, що в спектрі ЯМР ^{1}Н продукту конденсації карбаміну та циклогексанону спостерігаються сигнали протонів NH-груп та протонів метинових груп 5,8-CH_2, хімічні зсуви яких відповідають сигналам протонів в циклічній структурі **1.3,** натомість сигнали протонів групи $CONH_2$ и метиленових груп 2,6-CH_2 циклогексиліденового кільця **1.1** відсутні.

Синтез аналогічних спірану **1.3** хіназолін-4-онових систем **1.5** проводять при кип'ятінні циклогексанон-2-карбоксаміду **1.1** з альдегідами та кетонами різної будови з додаванням аміаку (схема 1.2) [14]. Такий метод, дозволяє отримувати 2,2-дизаміщені аналоги спірану **1.3,** які завдяки спряженню амінного та амідного фрагменту в своїй будові мають активні центри для взаємодії з електрофільними реагентами та подальшого перегрупування під їх дією [15].

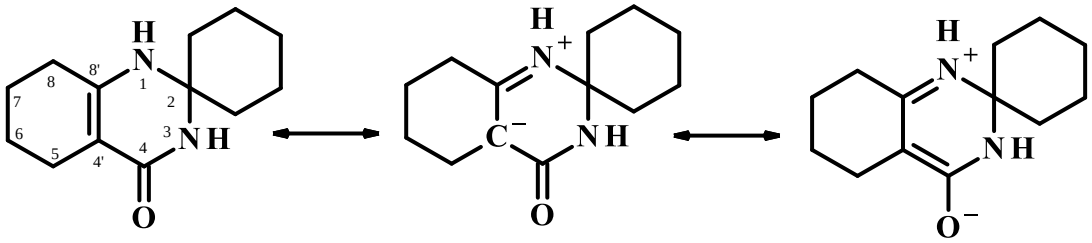


(1.2)

1.4 **1.5 a,b**

де **a** - R=H, R'=Alk, Ar; **b** - R+ R'=$(CH_2)_n$

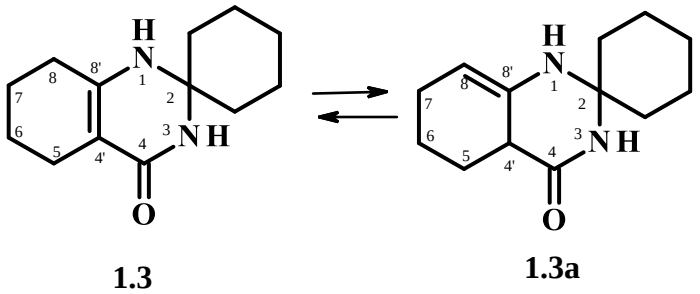
Реакційна здатність хіназолін-4-онів обумовлена наявністю двох активних центрів 4' та 8 (схема 1.3) у реакціях електрофільного заміщення, що підтверджується чисельними реакціями, в результаті яких утворюються продукти 4'-, 8- та 4' ,8-заміщення [13]. Очевидним фактом є спряження між амінним та амідним фрагментом в сполуці **1.3,** за рахунок наявності якого на атомі Карбону в положенні 4' генерується частковий негативний заряд, як в єн-аміді (схема 1.3).



(1.3)

1.3

В роботах попередніх дослідників не приділено увагу факторам з яких в сполуці **1.3** положення 8-CH є нуклеофільним. Поясненням можна було б вважати існування сполуки **1.3** в двох таутомерних формах (схема 1.4), але таутомер **1.3a** є енергетично невигідним через порушення спряження в піримідин-4-оновому циклі, в спектрах ЯМР ^{1}H його також не було зафіксовано.

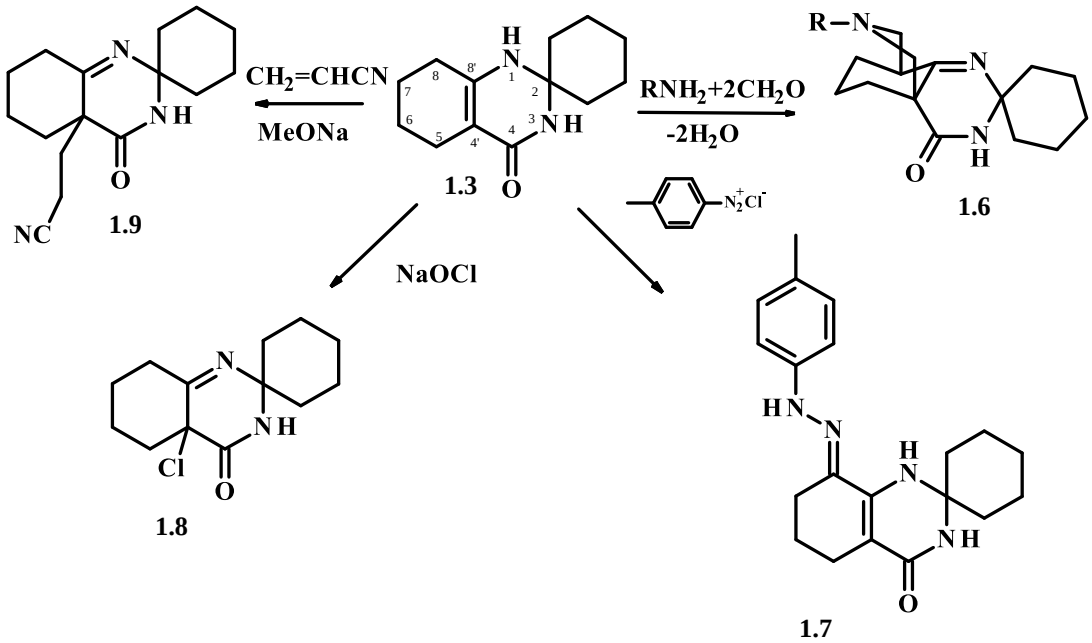


(1.4)

Для встановлення схеми активації 8-СН зв'язку проведемо літературний огляд робіт, присвячених дослідженню реакційної здатності 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону **1.3** та його заміщених аналогів.

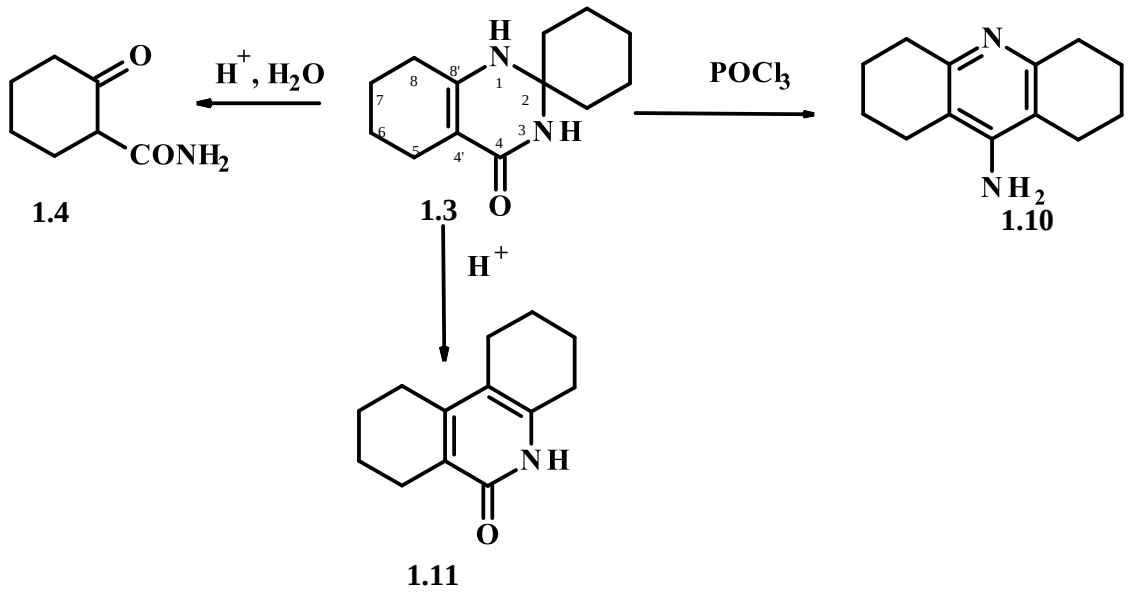
1.2 Реакції заміщення та перегрупування тетрагідроспірохіназолін-4-ону.

Першими проведеними реакціями спірохіназолін-4-ону **1.3** (схема 1.5) є азосполучення з солями арилдіазонію [13], амінометилювання [16], хлорування [17] та ціанетилювання [13,18].



(1.5)

В літературі [13] описано азосполучення спірану **1.3** з солями арилдіазонію у нейтральному середовищі з протіканням реакції до утворення гідразону **1.7**. Також в цій роботі повідомлялось про амінометилювання при застосуванні надлишку формальдегіду та метиламін гідрохлориду, що приводить до утворення каркасного аміну **1.6**. Натомість ціанетилювання та хлорування відбуваються в умовах основного каталізу. Ці реакції, зображені на схемі 1.5, та розглянуте вище спряження (схема 1.3) наглядно демонструють більшу активність положення 4' в реакціях з електрофілами. Відповіддю на питання, чому азосполучення та інші перетворення (схема 1.6) протікають по іншому активному положенню, є виникнення стеричних перешкод для наближення об'ємного електрофілу до нуклеофільного центру на атомі 4'-С.

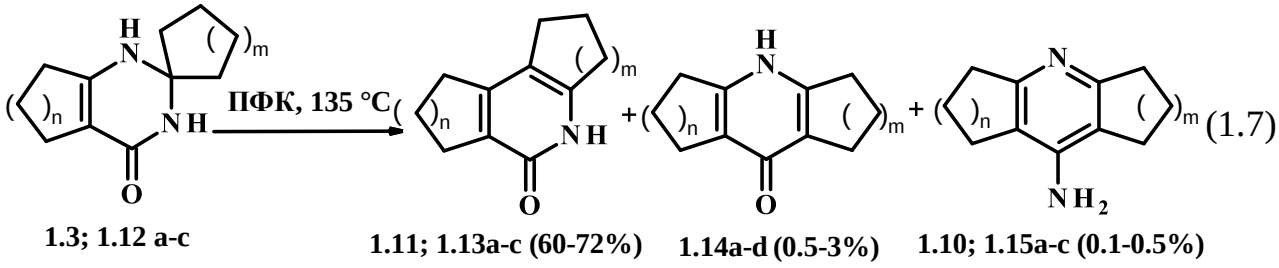


(1.6)

Найбільш цікавим об'єктом досліджень є перегрупування 5’,6’,7’,8’-тетрагідро-1’Н-спіро[циклогексан-1,2’-хіназолін]-4’(3’Н)-ону **1.3** під дією кислотних реагентів (схема 1.6) [13,15,19,20]. Встановлення шляху утворення продуктів **1.4, 1.10-1.11** є ключовим етапом для пояснення активності положення 8-СН в гідрованих похідних хіназолін-4-ону, а також

встановлення закономірностей їх подальших перегрупувань під дією електрофільних реагентів.

Авторами [13,21] було здійснено синтез октагідрофенантридону **1.11** перегрупуванням спірохіназолінону **1.3** під дією п-толуолсульфокислоти (п-TsOH) та нагрівані більше 200˚С. Також є роботи російських дослідників [20], які замість п-TsOH застосовували поліфосфорну кислоту (ПФК). Нагріванням несиметричних спіранів **1.3** та **1.12a-c** у ПФК при температурі 135˚С було отримано суміш сполук. Крім трициклічних октагідрофенантридонів **1.11** та **1.13a-c** з виходом 60-72%, спостерігалось також утворення похідних 4-піридону **1.14a-d** та 4-амінопіридинів **1.15a-c** та **1.10** з невисокими виходами (схема 1.7).

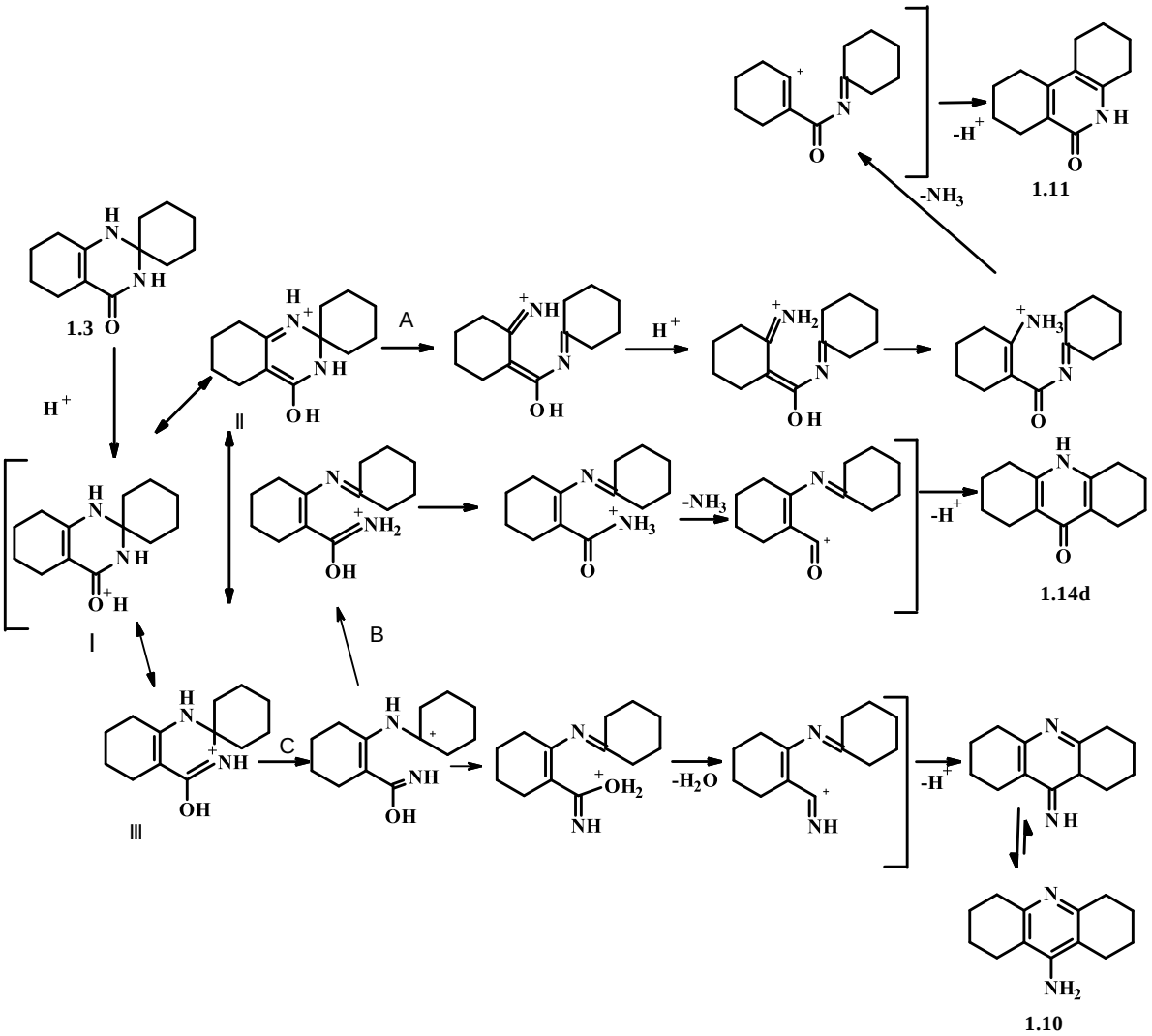


(1.7)

де **a** n=1, m=1; **b** n=1, m=2; **c** n=1, m=3; **d** n=2, m=2.

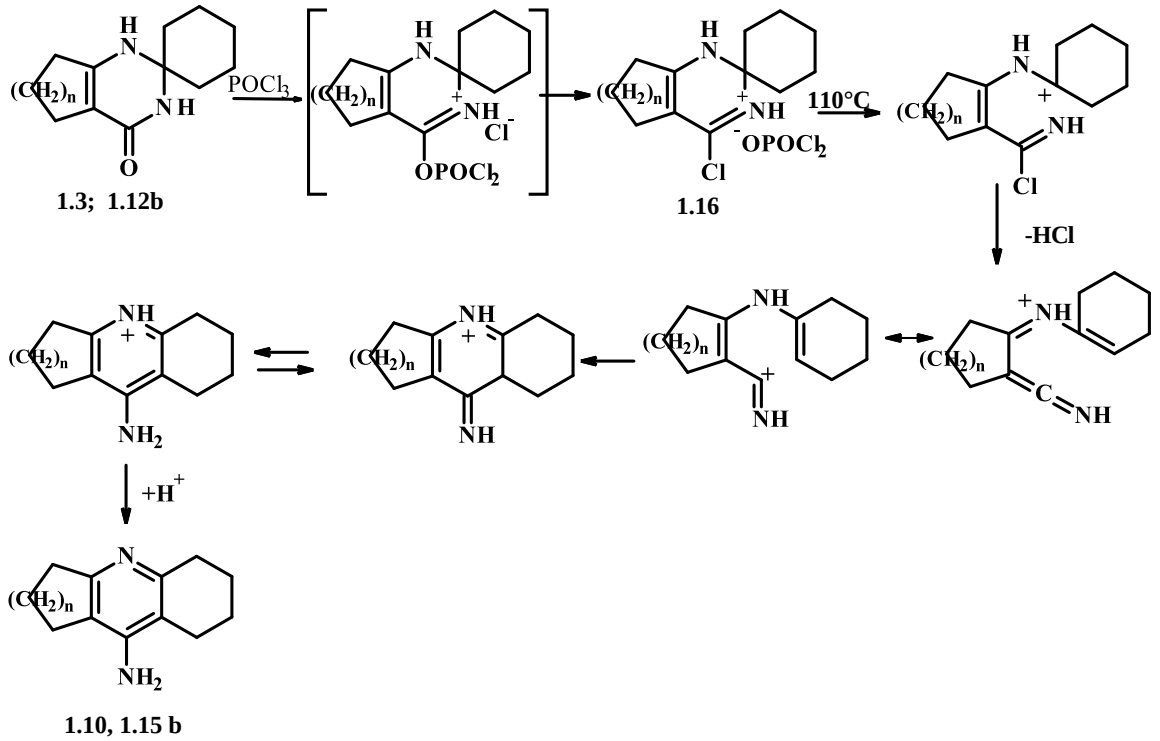
Перетворення 2,2-дизаміщених 4-оксотетрагідропіримідинів **1.3** та **1.12a-c** у піридони **1.11**, **1.13a-c, 1.14a-d** або **1.15a-d, 1.10** є внутрішньомолекулярним катіонотропним перегрупуванням (схема 1.8). Автори [20] запропонували схему реакції (схема 1.8), згідно з якою на першій стадії відбувається протонування атома Оксигену і утворення мезомерного катіону I, заряд якого делокалізується між атомами Оксигену і 1-N та 3-N. Далі слідує розкриття піримідинового кільця по зв'язку N^1-C^2 або C^2-N^3 в залежності від внеску межових структур II та III в гібридну структуру протонованого піримідону. Подальші прототропні перетворення типів A, B або C з відщепленням аміаку або води приводять до утворення похідних 2-піридону **1.11**, **1.13a-c**, похідних 4-піридону **1.14a-d** та похідних 4-

амінопіридину **1.15a-c, 1.10**. Запропонована схема дає змогу пояснити різницю у виникненні перегрупування переважно до 2- або 4-піридонів у випадку 2,2-дизаміщених 4-оксотетрагідропіримідинів, конденсованих з циклоалкановим кільцем. Таким чином, структури I та II роблять значний внесок у мезомерний катіон при протонуванні піримідин-4-онів, оскільки в цій структурі ступінь делокалізації позитивного заряду є більшим, ніж у випадку участі межової структури III; таким чином, розкриття зв'язку N^1-C^2 проходить легше і, в першу чергу, утворюються похідні **1.11**, **1.13a-c** 2-піридону, а також у невеликій кількості похідні 4-піридонів **1.14a-d** та 4-амінопіридинових похідних **1.15a-c, 1.10** [20].



(1.8)

Продовження роботи тієї ж групи дослідників полягало в дослідженні аналогічного перегрупування 2,2-дизаміщених-4(3H)-оксо-l,2-дигідропіримідинів **1.3** та **1.12b** під дією фосфору хлороксиду в результаті нагрівання у толуолі впродовж однієї години (схема 1.9). Реакція протікає через проміжне утворення 2,2-дизаміщеніх 4-хлор-1,2-дигідропіримідин гідрохлоридів **1.16,** які, за припущенням авторів, також мають легко перегруповуватись з утворенням похідних 4-амінопіридину **1.15b, 1.10** відомої будови [20]**.** Вихід бісанельованих-4-амінопіридинів **1.15b, 1.10** в результаті такого перегрупування складає 38-85% порівняно з невеликими кількостями цього продукту при використанні ПФК.

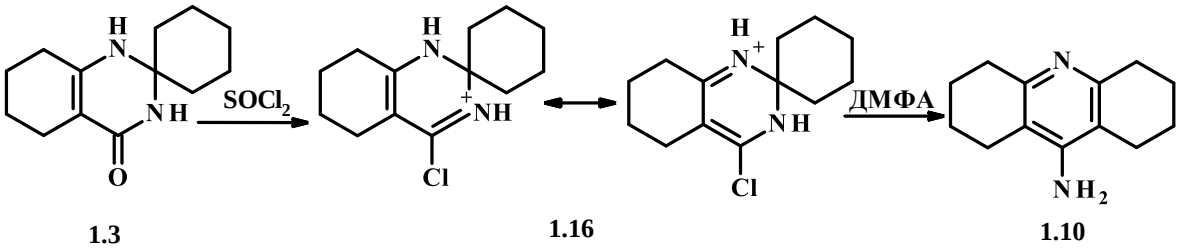


(1.9)

де **1.15b** n=1, m=2; **1.10** n=2, m=2.

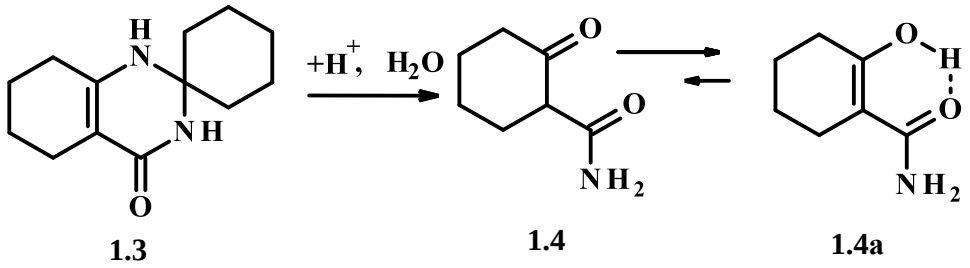
В ході дослідження властивостей тетрагідроспірохіназолін-4-ону **1.3**, під дією хлористого тіонілу [22] було отримано сіль імідоїлхлориду **1.16**, яка в середовищі абсолютного ДМФА впродовж трьох діб перегруповувалась у продукт ідентифікований, як 9-аміно-1,2,3,4,5,6,7,8-тетрагідроакридин **1.10** (схема 1.10). Цей метод синтезу бісанельоавних амінопіридинів є більш

простим та ефективним, оскільки реакція проходить за кімнатної температури з високими виходами, на відміну від попереднього способу з застосуванням $POCl_3$ [23].



(1.10)

Ще однією важливою реакцією спірану **1.3** є його кислотний гідроліз (схема 1.11) [19]. Продуктом реакції є циклогексанон-2-карбоксамід **1.4**, який є перспективною сполукою в широкому колі реакцій, через його реакційну здатність з різними електрофільними реагентами. Вивченню хімічних властивостей карбоксаміду **1.4** та отриманню на його основі біологічно активних сполук присвячено велику кількість робіт [16, 19, 24-38]. Інтерес до цієї сполуки обумовлений його нескладним двостадійним синтезом з циклогексанону та карбаміду, а також високим синтетичним потенціалом, який обумовлений особливостями будови та наявністю декількох реакційних центрів.



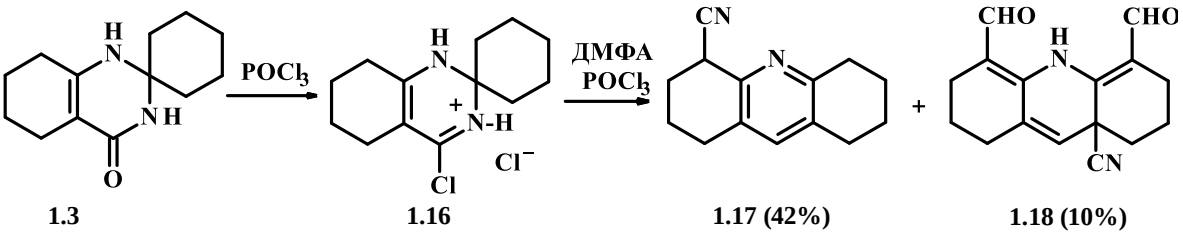
(1.11)

Проведений огляд літературних даних розкриває потужний синтетичний потенціал похідних 2,2-дизаміщених піримідин-4онів. Найбільш дослідженим і в той же час перспективним представником даного класу сполук є тетрагідроспірохіназолінон **1.3.** На його основі отримано ряд

важливих з синтетичної та біологічної точки зору сполук, наприклад, циклогексанон-2-карбоксамід, похідні-4-амінопіридинів, каркасні аміни та інші. Ще одним цікавим перетворенням спірану **1.3** можна зазначити перегрупування під дією реактиву Вільсмайєра-Хаака, в результаті якого було виділено суміш гідрованих ціанакридинів.

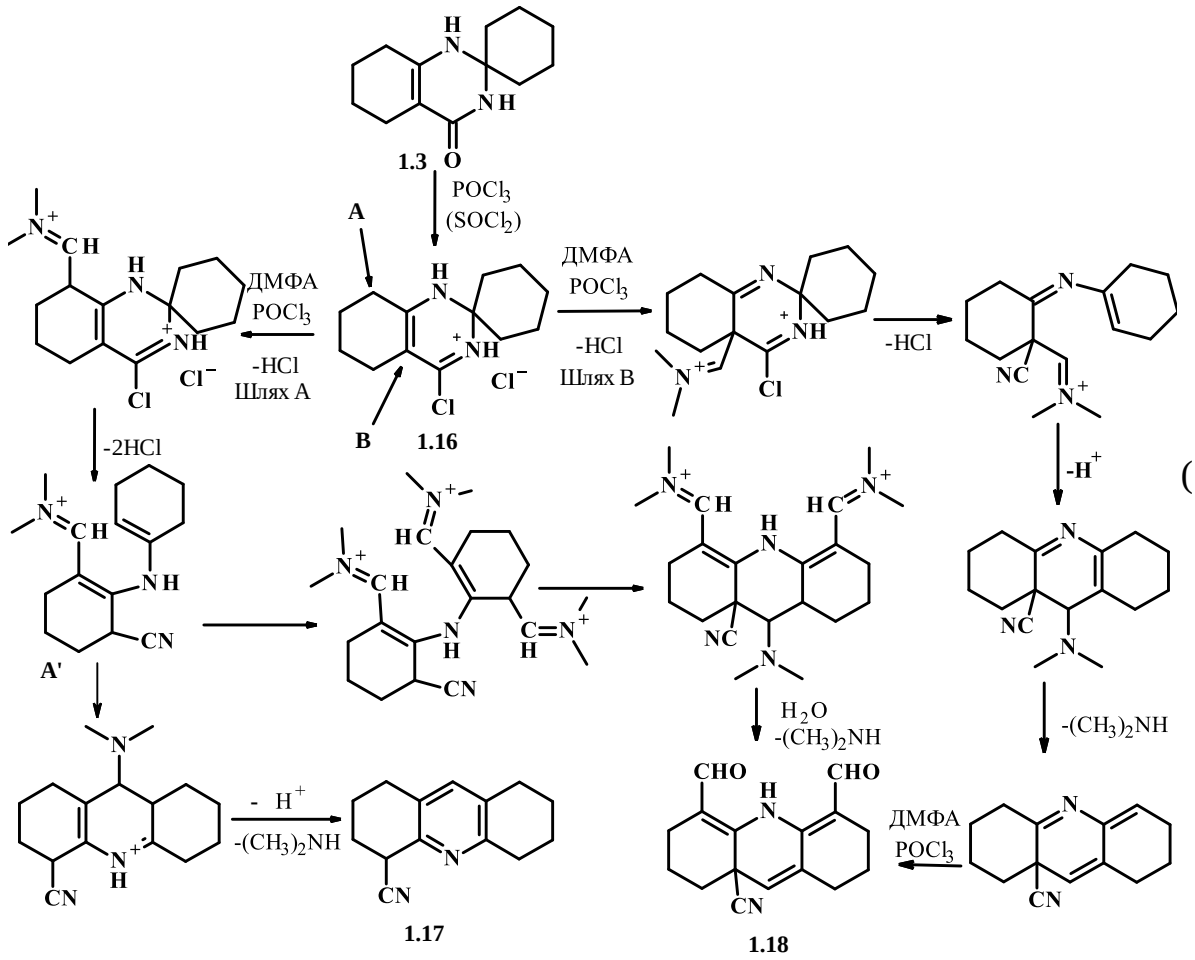
1.3 Перегрупування тетрагідроспірохіназолін-4'(3'H)-ону в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака та деякі властивості отриманих продуктів.

Висока реакційна здатність спірохіназолінону **1.3**, як було зазначено у попередньому розділі, обумовлена наявністю ланцюга спряження, декількох реакційних центів та можливості утворення стійких карбкатіонів під дією електрофільних реагентів, тому продовженням дослідження синтетичного потенціалу даної сполуки стало відкриття нового перегрупування. На кафедрі ТОРФП ДВНЗ УДХТУ під час спільної роботи з к.х.н. Фаратом О. К. та Варениченко С.А. було проведено реакцію спірану **1.3** з реактивом Вільсмайєра-Хаака [39], яка мала відбутись з утворенням продукту формілювання, але в результаті перегрупування було виділено суміш двох продуктів, які за даними комплексу спектральних даних являють собою октагідроакридин карбонітрили **1.17** та **1.18** (схема 1.12) [39].



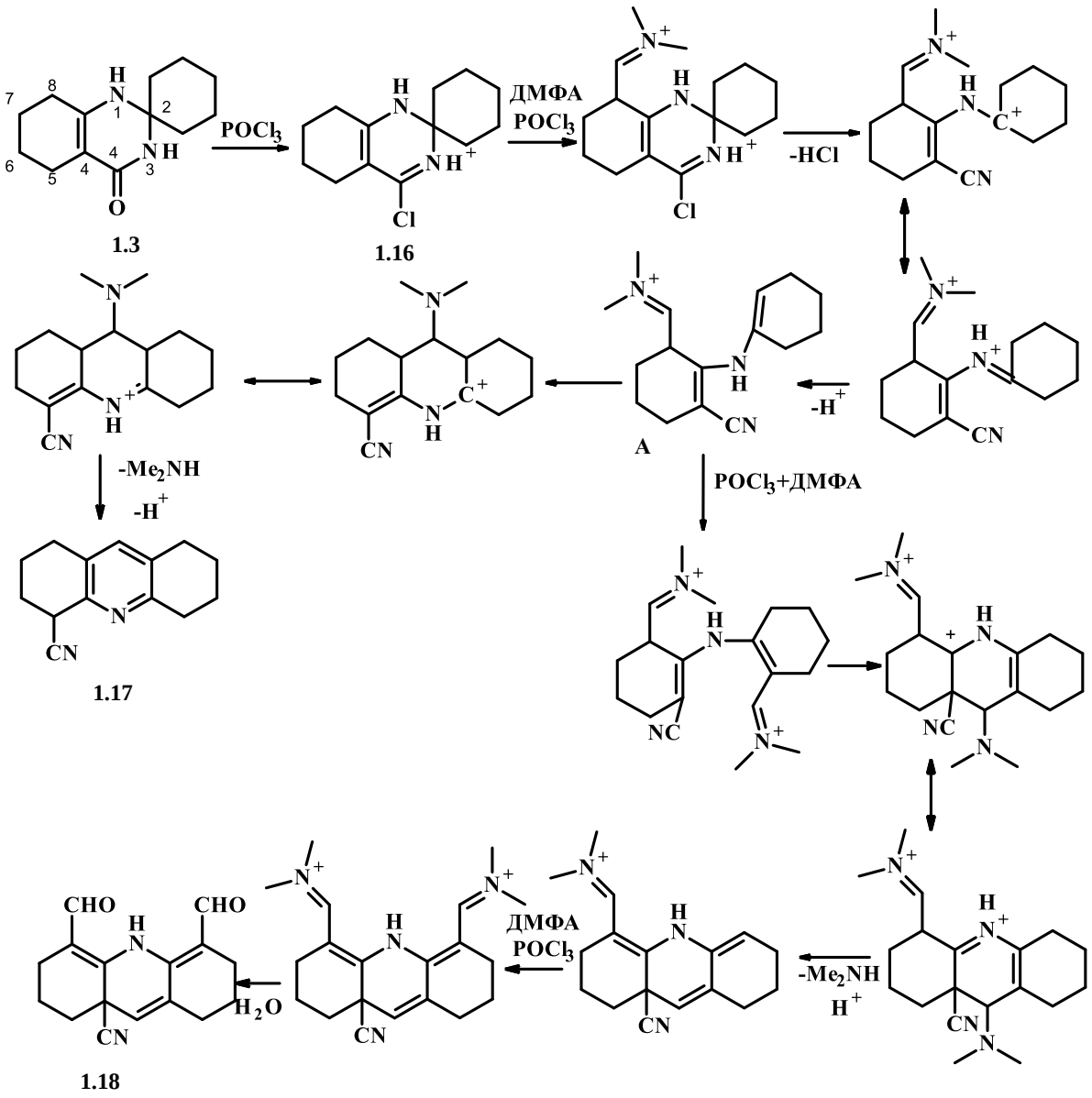
(1.12)

Сполука **1.3** легко піддається електрофільній атаці по активним положенням (наприклад, при хлоруванні або амінометилюванні по Манніху [13,17]), на основі чого було запропоновано теоретично можливу схему реакції під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака (схема 1.13) [39].



(1.13)

Згідно схеми 1.13 перегрупування може відбуватись двома шляхами А та В, оскільки теоретично реактив Вільсмайєра-Хаака може атакувати одне з активних положень 4'-С або 8-С. Шлях А демонструє утворення обох продуктів через проміжній стійкий карбкатіон А', циклізація або подальше формілювання якого приводить до утворення сполуки **1.17** та **1.18,** що погоджується з експериментальними даними. Натомість протікання реакції у напрямку В в даному випадку викликає сумніви. При його реалізації, на ряду з випадком А, мало б збільшитись кількість диформолпохідного **1.18,** але цього не спостерігалося навіть при збільшенні кількості формілюючого агенту. Тому можна сказати, що дане перетворення відбувається лише у напрямку А, більш детальну схему якого наведено в одній з робіт, присвячених цій темі (схема 1.14) [40].

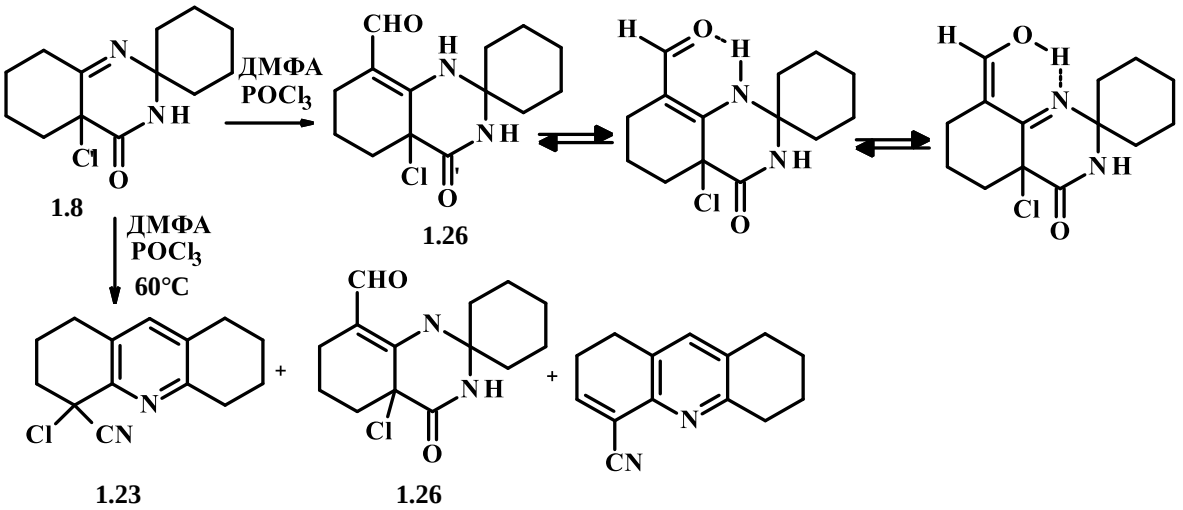


(1.14)

З метою встановлення більш точного механізму перегрупування спірохіназолінону **1.3** та розширення меж даної реакції на інші гемінальні системи проводились дослідження на великій кількості похідних 2,2-дизаміщені піримідин-4-онів. В ряді робіт показано вплив різних аспектів їх будови на хід протікання реакції та будову отриманих продуктів [39-47].

Для підтвердження протікання перегрупування через спільний проміжний інтермеіат А, як показано на схемі 1.4, було обрано вихідні сполуки **1.8**, **1.9**, **1.19-1.22,** положення 4' в будові яких закрите замісниками такими як хлор, ціанетильна та амідоетильна групи. Продуктами

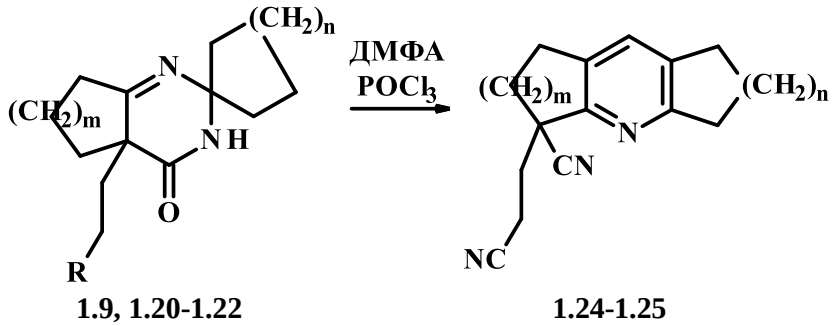
перегрупування 4'-заміщених спіранів **1.8**, **1.9**, **1.19-1.22** в умовах Вільсмайєра-Хаака, згідно попередньої схеми 1.14, мають бути бісанельовані піридини **1.23** (схема 1.15) та **1.24, 1.25** (схема 1.16), утворення яких можливе лише в результаті циклізації проміжного карбкатіону, будова якого не сприяє циклізації з утворенням аналогів диформілпохідного **1.18**. Дане припущення було підтверджено експериментальними даними (схема 1.15).



(1.15)

Взаємодія хлорпохідного **1.8** із реагентом Вільсмайера-Хаака при нетривалому нагріванні приводить до утворення неподільної суміші продуктів. Лише за даними хромато-мас-спектрометрії вдалося зафіксувати утворення очікуваного продукту реакції **1.23** m/z=247 $[M+1]^+$ [45]. За кімнатної температури реакція зупиняється на стадії формілювання з утворенням формілпохідного **1.26**.

Ціанетильовані та амідоетильовані спірани також перегруповуються з утворенням очікуваних продуктів перегрупування **1.24-1.27** при нагріванні впродовж години при 60˚С (схема 1.16) [45].

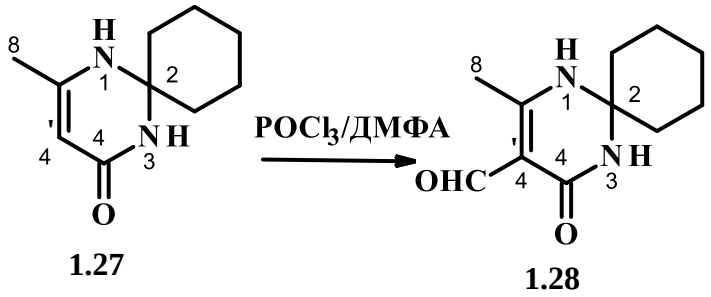


(1.16)

1.24 m=2, n=2 (55% з **1.9** R=CN; 43% з **1.20** R=$CONH_2$);

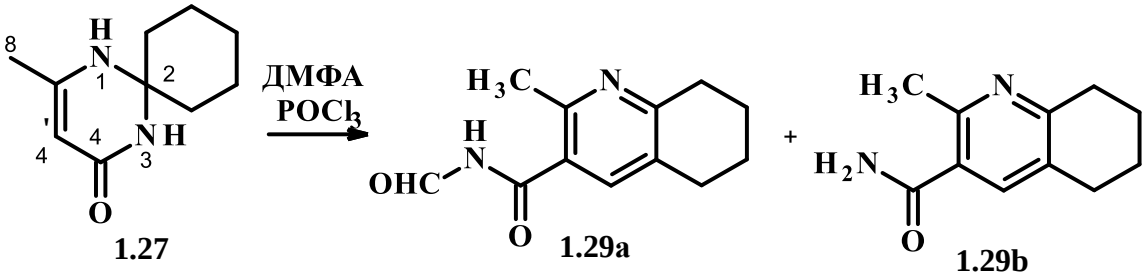
1.25 m=2, n=1 (50% з **1.21** R=CN; 38% з **1.22** R=$CONH_2$)

Наступним етапом було проведення досліджень на прикладі сполуки **1.27,** в будові якої більш активне положення 4' є не заміщене. Встановлено, що при кімнатній температурі відбувається лише формілювання по подвійному зв'язку з утворенням формілпохідного **1.28** (схема 1.17),



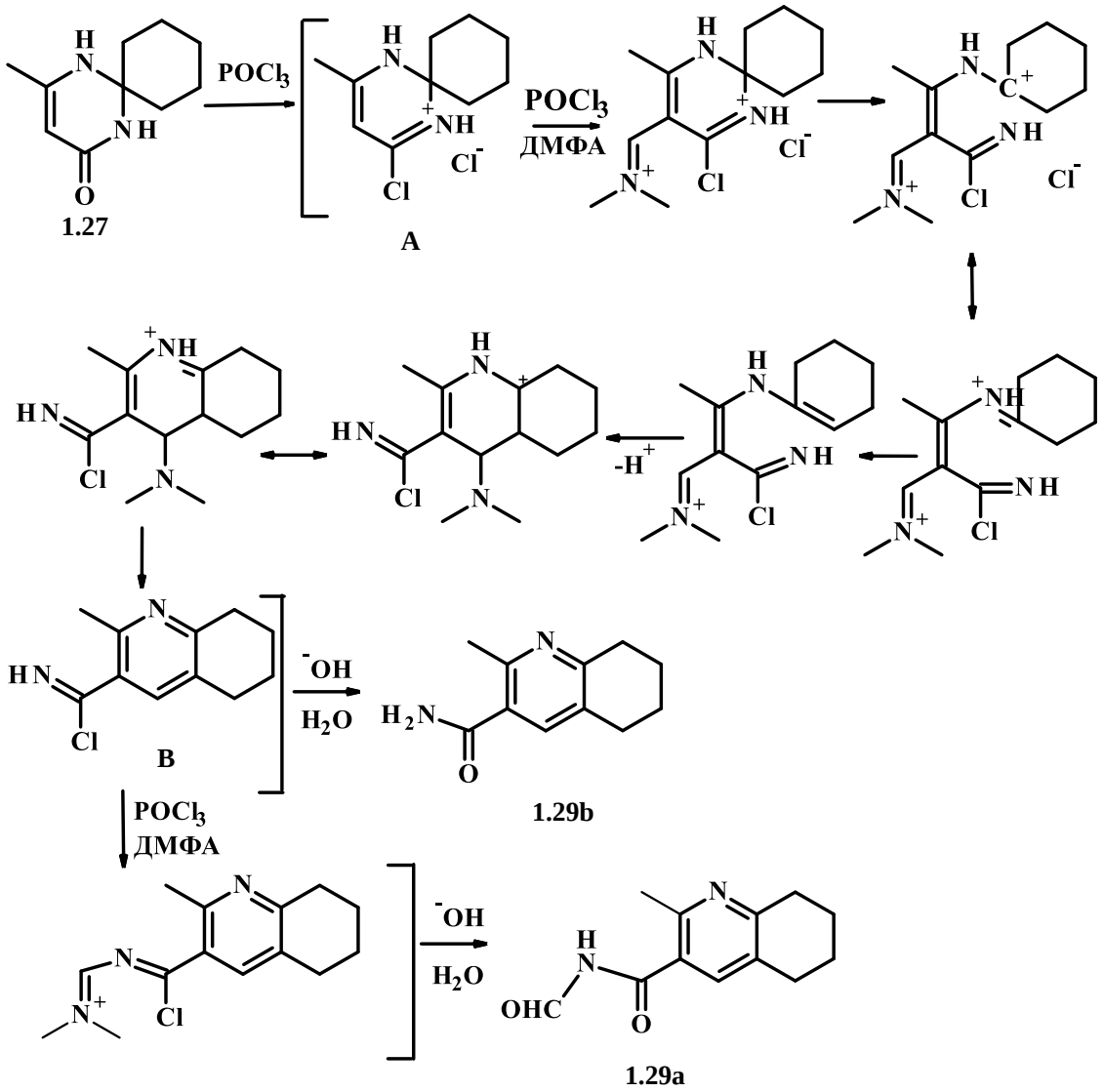
(1.17)

а при нагріванні реакційної маси вихідний спіран перегруповується (схеми 1.17). Надлишок реактиву Вільсмайєра-Хаака у реакції (схема 1.18) приводить до формілювання по імінному атому Нітрогену проміжної сполуки **B** (схема 1.19) [40].



(1.18)

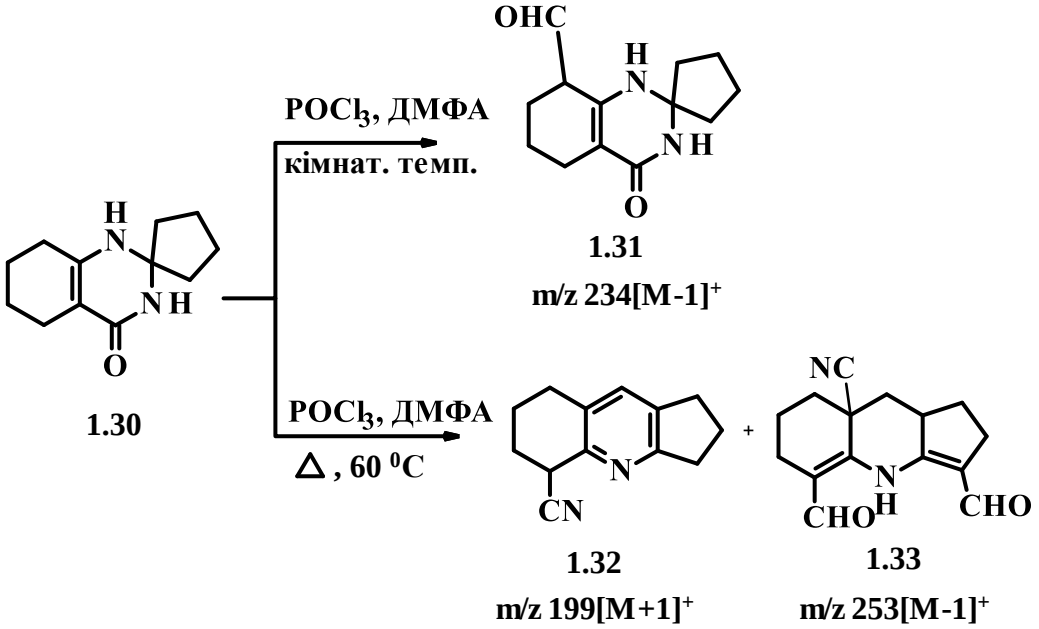
Виділені продукти **1.29a** та **1.29b** є результатом рециклізації проміжного карбкатіону, який утворюється після формілювання проміжного імідоїлхлориду **A** та подальшого розкриття піримідинового циклу (схема 1.19).



(1.19)

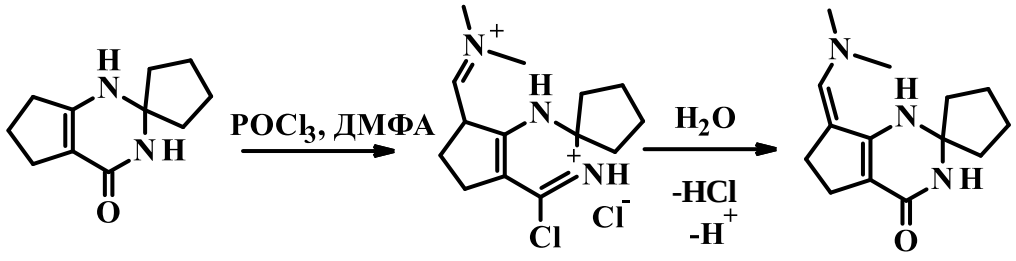
Авторами [40] також досліджувались перетворення несиметричних спіранів **1.12a**, та **1.30** аналогів спірохіназолінону **1.3**, які різняться лише розміром анельованного та спіроциклів. В результаті зменшення спіроциклу на одну метиленову групу спостерігались деякі зміни: проведення реакції 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклопентан-1,2'-хіназолин]-4'(3'Н)-ону **1.30** з формілюючим реагентом при кімнатній температурі за даними хромато-мас-

спектрометрії приводила до утворення переважно формілпохідного спірану **1.31.** Натомість нагрівання реакційної суміші приводило до утворення продуктів перегрупування **1.32** та **1.33** за схемою 1.20, аналогічною спірану **1.3** (схема 1.14 с. 43).



(1.20)

У випадку 1',5',6',7'-тетрагидроспиро[циклопентан-1,2'-циклопента[d] пиримидин]-4'(3'H)-она **1.12a** умови для перегрупування під дією реактиву Вільсмайєра-Хаака так і не було знайдено. Незважаючи на подібну до спірану **1.3** гемінальну систему сполуки **1.12a**, спостерігалось лише введення еквіваленту формільної групи в анельований п'ятичленний цикл спірану **1.13a** з утворенням продукту **1.34.** Автори припускають, що реакція зупиняється на цій стадії через кристалізацію проміжного імідоїлхлориду **1.34** з реакційної маси, а стабілізація системи відбувається за рахунок відриву протону від атому 7-С з утворенням стійкого спряженого єнаміну **1.35** (схема 1.21) [40].



(1.21)

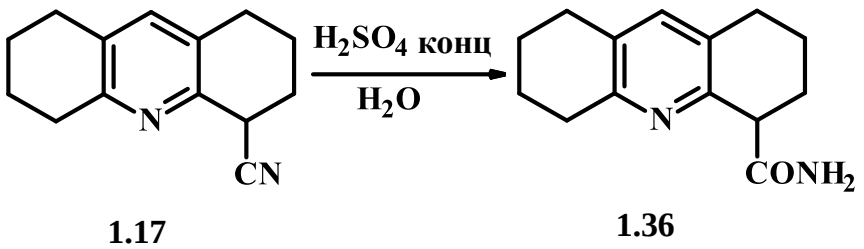
Отримані експериментальні дані в результаті перегрупування симетричних та несиметричних спіранів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака лише демонструють можливості та обмеження даної реакції, але залишають відкритим питання, яким чином п'ятичлений анельований цикл впливає на напрямок реакції. До того ж не вистачає даних про хід реакції з використанням інших аналогічних **1.12a** систем.

1.4 Реакції продуктів перегрупувань 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-она

Одним з напрямків продовження досліджень, які продемонструють перспективність перегрупування 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів під дією реактиву Вільсмайєра-Хаака, є встановлення синтетичного потенціалу отриманих сполук. Перші кроки в цьому напрямку було зроблено в роботах [46,40]. Оскільки вихідною точкою в цій темі є перегрупування саме 5',6',7',8'-тетрагидро-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'Н)-она **1.3**, яке дозволяє отримувати з високими виходами похідні ціангідрованих акридинів **1.17** та **1.18**, логічно припустити, що саме ці продукти і будуть викликати найбільший інтерес.

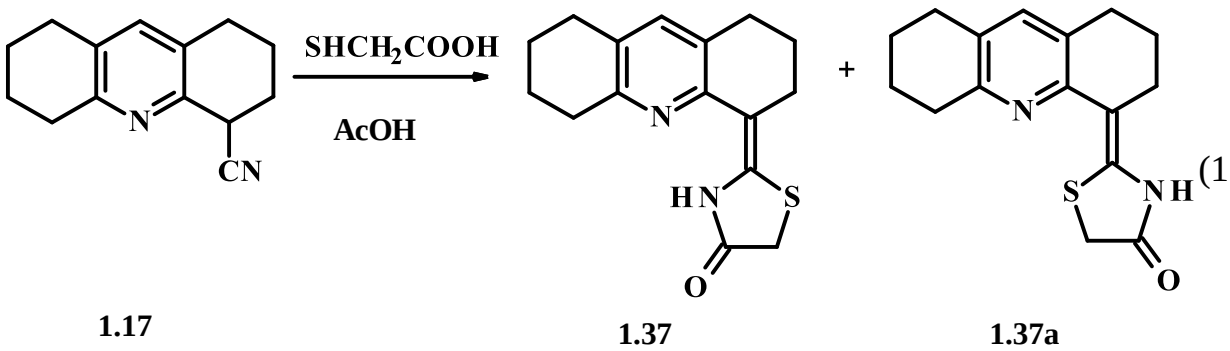
Октагідроакридин-4-карбонітрил **1.17** при взаємодії з концентрованою сульфатною кислотою утворює в результаті гідролізу карбоксамід **1.36** (схема 1.22) [46]. Октагідроакридин-4-карбоксамід **1.36** отримували і раніше

етоксикарбонілюванням октагідроакридину з подальшим аммонолізом естерної групи [48].



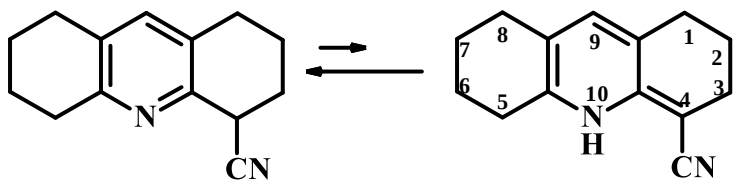
(1.22)

Ще однією реакцією по нітрильній групі сполуки **1.17**, з утворенням потенційно біологічно активного тіазолідону **1.37** та **1.37a** стала взаємодія з тіогліколевою кислотою (схема 1.23). Синтез сполук класу тіазолідонів представляє інтерес оскільки серед них відомі похідні 4-тіазолідонів, що застосовуються при захворюваннях серцевосудинної системи, діабеті, при запалювальних процесах, а також мають перспективу у лікуванні раку [49,50].



(1.23)

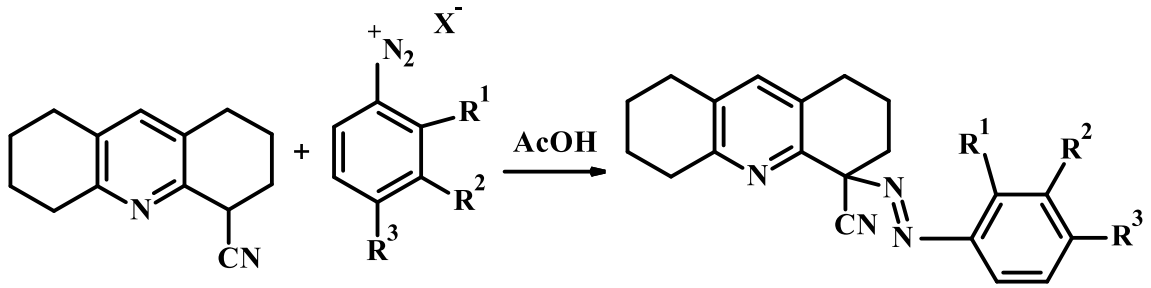
Іншим реакційним центром в молекулі нітрилу **1.17** є 4-СН група. За рахунок взаємного впливу піридинового циклу та нітрильної групи відбувається активація 4-СН зв'язку (схема 1.24), що створює можливість для легкого протікання електрофільного заміщення.



(1.24)

1.17

В літературі розглянуто взаємодію нітрилу **1.17** лише з активованими солями арилдіазонію (схема 1.25) [46], але необхідно провести детальніші дослідження на інших прикладах 4-заміщених октагідроакридинах з метою визначення впливу замісника на хід цієї реакції. Наприклад, октагідроакридин-4-карбоксамід **1.36,** можливо, буде взаємодіяти навіть з відщепленням функціональної амідної групи та утворенням важливого класу - арилгідразонів.



(1.25)

1.17 **1.38 a-f**

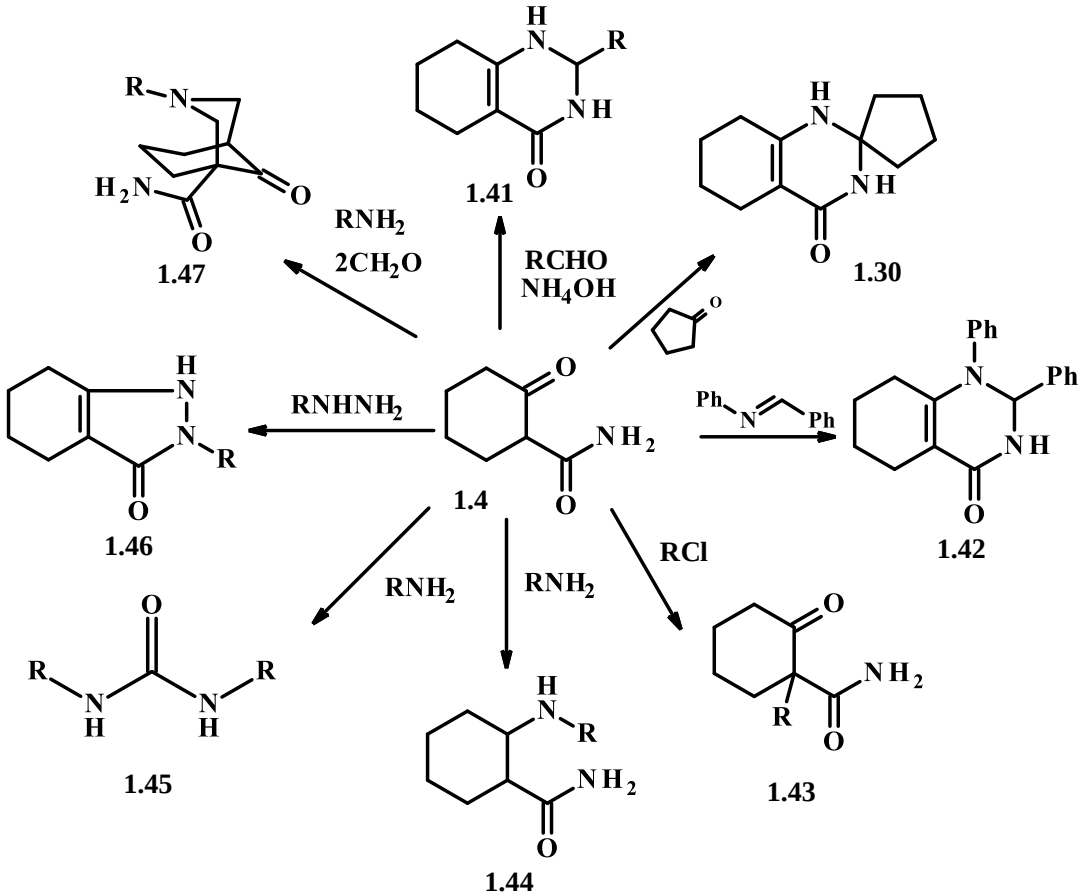
де **a** R^1=R^2=H, R^3=NO_2; **b** R^1=R^3=H, R^2=NO_2; **c** R^3=R^2=H, R^1=NO_2; **d** R^1=Me, R^2=H, R^3=NO_2; **e** R^1=NO_2, R^2=H, R^3=Me; **f** R^1=R^3=H, R^2=CO_2H;

для **a–e** X^- =HSO_4^-, **f** =Cl^-

На цих небагатьох прикладах показано, що карбонітрил **1.17** може вступати в реакції електрофільного заміщення з утворенням цінних сполук, синтез яких іншими методами є досить складним. Цей напрямок потребує більш детальних досліджень як властивостей карбонітрилу **1.17,** так і його похідних.

В цьому розділі необхідно розглянути властивості, ще однієї сполуки, яку також отримано на основі спірохіназолінону **1.3** (схема 1.11, с.40) - це

циклогексанон-2-карбоксамід **1.4** Сполука **1.4** представляє інтерес як вихідна речовина для синтезу багатьох класів речовин (схема 1.26). При взаємодії карбоксаміду **1.12** з альдегідами в середовищі концентрованного аммонію легко утворюються гідровані піримідини **1.41** [14,36-38]. Реакція з циклічними кетонами приводить до утворення хіназолінонів **1.30,** а з основами Шиффа - до їх N-заміщених похідних **1.42** [14]. Проводились реакції алкілювання, які протікали без розкриття циклу з утворенням алкіл карбоксаміду **1.43**. Реакцією з амінами та заміщеними гідразинами отримували продукти амінування **1.44**, розкриття циклу **1.45** або циклізації проміжних гідразинів **1.46** [29-35]. Амінометилюванням за реакцією Манніха було отримано сполуки ряду азобіциклононанів **1.47** [16]. Ця тема досліджувалась поглиблено, оскільки багато представників класу каркасних амінів є біологічно активними сполуками з широким спектром фармацевтичної дії [51-59].



(1.26)

Таким чином, в результаті аналізу літературних джерел стає очевидним, що спірохіназолінон **1.3** є реакційноздатною сполукою, на основі якої можна отримувати ряд важливих з синтетичної та практичної точки зору сполук. Хімічні властивості спіросполуки **1.3** досліджувались і раніше, але незважаючи на це на кафедрі ТОРФП ДВНЗ УДХТУ вдалось знайти, ще одне його цікаве перегрупування під дією реактиву Вільсмайєра-Хаака з утворенням двох гідрованих акридинових систем. Глибока перебудова карбонового скелету під дією формілюючого агенту до початку нашого дослідження не розглядалась, тому ця тема має декілька перспективних напрямків дослідження. Роботи співавторів були в основному зосереджені на встановленні закономірностей протікання реакції з використанням різних прикладів гемінальних азинів, натомість вивчення властивостей отриманих сполук залишається майже недослідженою темою. Легкість утворення та одностадійність синтезу таких реакційноздатних та перспективних сполук, як заміщені гідровані октагідроакридини або циклогексанон-2-карбоксамід, роблять дослідження їх реакційної здатністі перспективними та актуальними, а отримання на їх основі функціональнозаміщених сполук дозволить відкрити шлях до створення нових сполук.

РОЗДІЛ 2
ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ПЕРЕГРУПУВАННЯ 2,2-ДИЗАМІЩЕНИХ ПІРИМІДИН-4-ОНІВ ПІД ДІЄЮ ЕЛЕКТРОФІЛЬНИХ АГЕНТІВ

В розділі 1.2 описано, що для встановлення закономірностей перегрупування 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака в реакцію вводились піримідин-4-они: з анельованим або спіроциклами різного розміру; ціанетильовані, в яких відсутнє спряження між амінним та амідним фрагментами молекули; 1-N-алкільовані аналоги спірану **1.3**; з просторово доступним положенням 4' та з різними замісниками у положенні 2-С. В результаті проведеної роботи дослідниками було зроблено висновок, що реакція 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів під дією реагенту Вільсмайера-Хаака протікає з утворенням похідних гідрованих акридинів та хінолінів [40, 60]. Але дане перетворення має обмеження, яке стосується вибору вихідних сполук, оскільки перегрупування є багатостадійне і проходить тільки у випадку похідних 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону **1.3.**

Відкрите на кафедрі ТОРФП ДВНЗ УДХТУ перегрупування гемінального азину − 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону **1.3** під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака приводило до утворення суміші двох похідних ціангідрованих акридинів **1.17** та **1.18**, які доводилось розділяти методом кристалізації. В даній роботі, в результаті детального дослідження цього перегрупування встановлено, що співвідношення продуктів реакції **1.17** та **1.18** залежить від порядку додавання реагентів. При поступовому додаванні спірану **1.3** до формілюючої суміші та інтенсивному перемішуванні вихід диформілпохідного **1.18** зростає з 10% до 35%, а кількість карбонітрилу **1.17** складає менше 2%, зворотній порядок додавання реагентів приводить до утворення виключно карбонітрилу **1.17** (65%). Цей факт свідчить про

протікання реакції через спільний інтермедіат на шляху утворення сполук **1.17** та **1.18** та підтверджує один із запропонованих раніше напрямків перегрупування, зображених на схемі 1.13, с. 42.

Дана реакція стала поштовхом до проведення дослідження закономірностей протікання доміно-реакції на прикладі інших заміщених піримідин-4-онів. Межі використання цієї реакції не були повністю визначені. Тому даний напрямок досліджень й досі лишається актуальним.

2.1 Перегрупування похідних піримідин-4-ону в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака

Незважаючи на систематичні дослідження, проведені в напрямку встановлення меж перегрупування похідних піримідин-4-онів в умовах Вільсмайєра-Хаака [39-40], залишаються нерозглянутими окремі випадки впливу будови вихідних сполук на хід реакції та структуру отриманих продуктів.

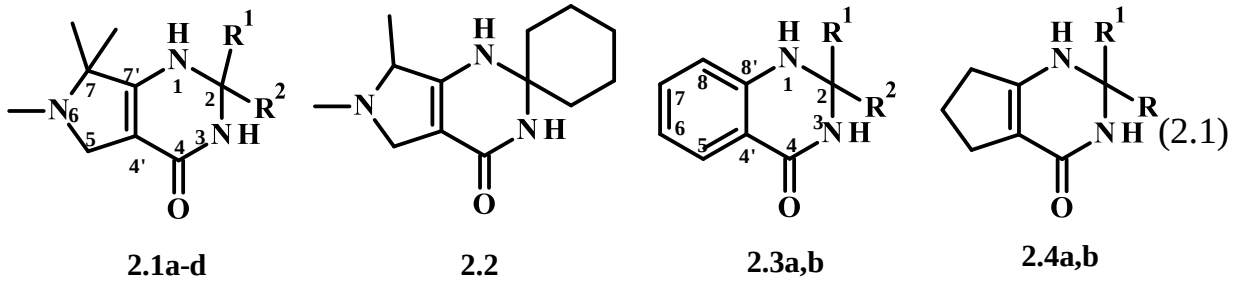
В якості об'єктів дослідження обрано 2,2-дизаміщені піримідин-4-они **2.1a-d, 2.2, 2.3a,b** та **2.4a,b**, в яких(схема 2.1):

- положення 7-С в п'ятичленному циклі, як в сполуках **2.1a-d** та **2.2,** є повністю або частково заміщеним, відповідно;

- положення 8-С є неактивним за рахунок ароматичного характеру циклу, конденсованого з піримідиновим, як в сполуках **2.3a,b**;

- активне положення 7-С знаходиться в пятичленному циклі, як в 1',5',6',7'-тетрагідро [1,2'-циклопента[d]піримідин]-4'(3'H)-онах **2.4a,b**.

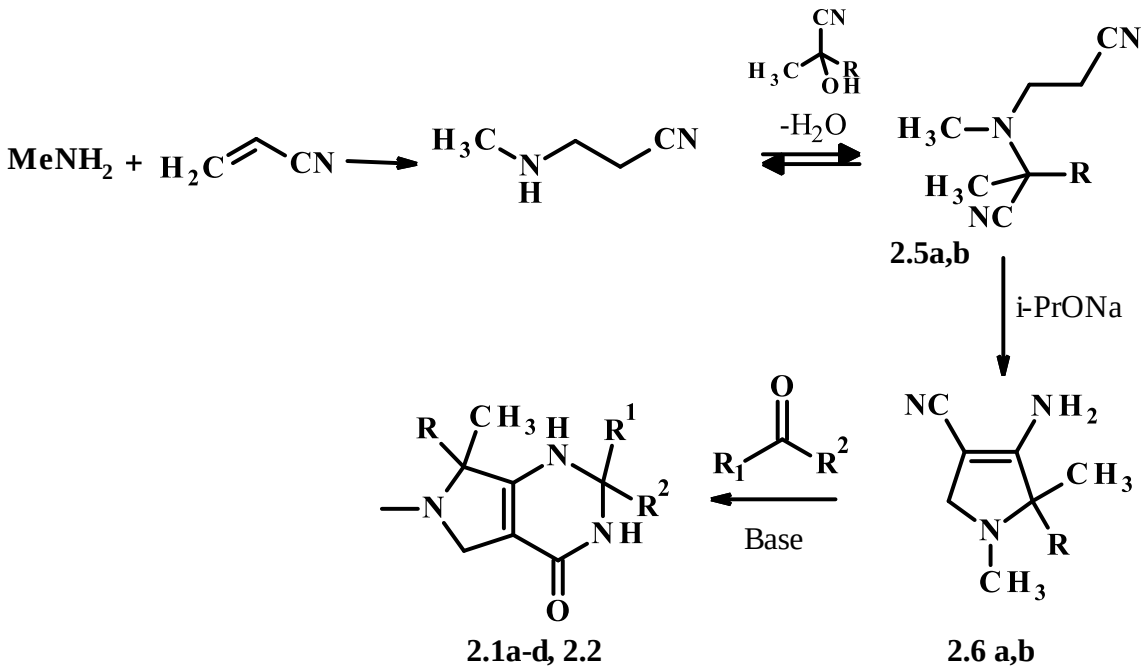
Синтез хіназолінонів **2.3a,b** здійснювався шляхом конденсації кетонів з антраніламідом у некаталітичних умовах [61] або з нітрилом антранілової кислоти в присутності метилату натрію [62]. При використанні 2-аміноциклопента-1-єн-1-карбонітрилу замість нітрилу антранілової кислоти було отримано піримідинони **2.4a,b** [62].



(2.1)

де **a**) $R^1+R^2=(CH_2)_5$; **b**) $R^1=R^2=CH_3$; **c**) $R^1=CH_3$ $R^2=C_2H_5$; **d**) $R^1=CH_3$ R^2=н-Bu.

Піролопіримідинони **2.1a-d**, **2.2** отримували в декілька стадій з комерційно доступних реактивів - акрилонітрилу та метиламіну (схема 2.2) [63]. Циклізація динітрилів **2.5a,b** до єнамінонітрилів **2.6a,b** по реакції Торпа-Циглєра протікає під дією такої сильної основи, як трет-бутилат калію [64-66]. Розроблено синтез єнамінонітрилів **2.6a,b** на основі більш доступного ізопропілата натрію, як каталізатора циклізації, використання якого, незважаючи на більш низьку основність відносно трет-бутилат калію, також приводить до утворення продуктів циклізації **2.6a,b** з високими виходами. На останній стадії конденсацією піролінів **2.6a,b** з кетонами під дією основних каталізаторів отримано піроло[3,4-d]піримідин-4-они **2.1a-d**, **2.2** (схема 2.2) [62].



(2.2)

де, **2.1a-d** R=CH_3; **a**) R^1+R^2= $(CH_2)_5$; **b**) R^1=R^2=CH_3; **c**) R^1=CH_3, R^2=C_2H_5; **d**) R^1=CH_3, R^2=н-Bu; **2.2** R=H, R^1+R^2= $(CH_2)_5$.

Єнамінонітрили **2.6a,b** є відомими [64, 65], але їх будову було запропоновано лише на підставі елементного аналізу.

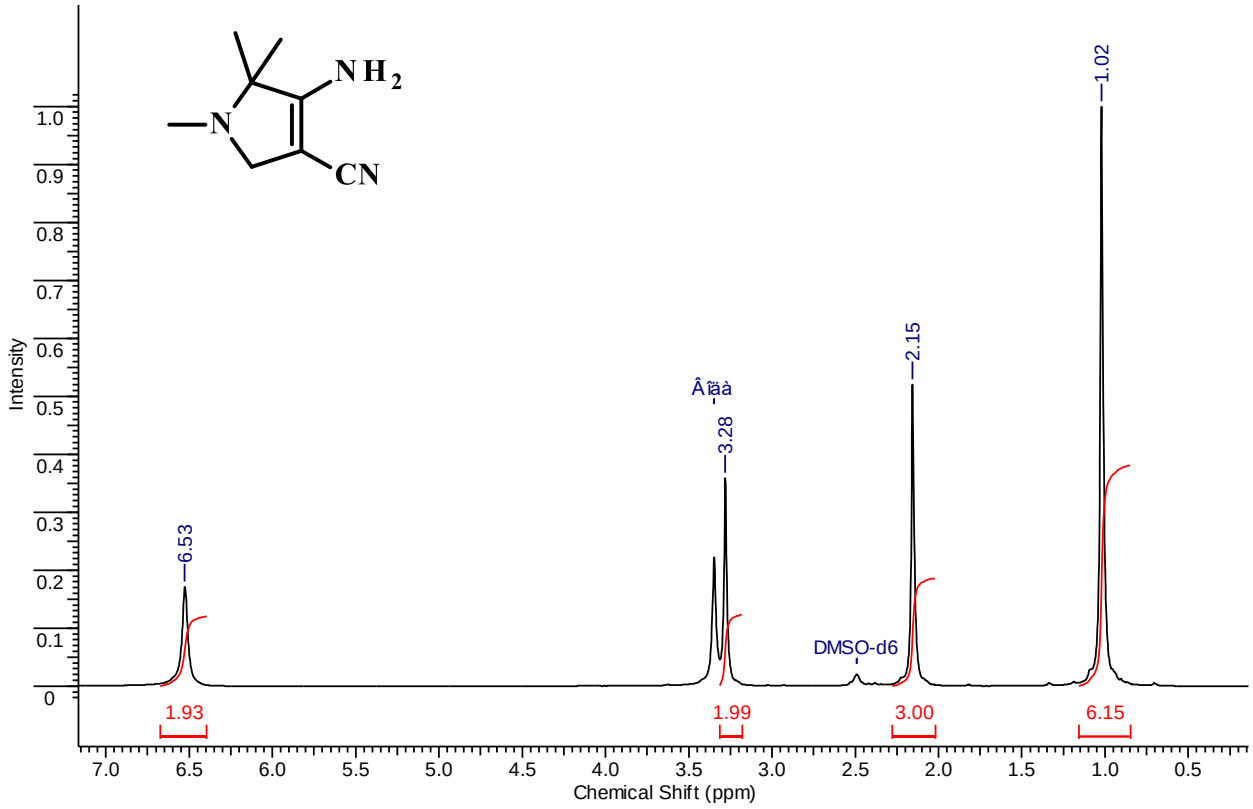


Рисунок 2.1 - Спектр ЯМР ^{1}H сполуки **2.6a**

З метою підтвердження будови сполуки **2.6a** виміряно ЯМР ^{1}H спектр (рис. 2.1) в якому зроблено наступні співвіднесення: сигнали протонів 2C$\underline{H_3}$ у вигляді синглету знаходиться в області 1.05 м.д., сигнали протонів N-C$\underline{H_3}$ та метиленової груп спостерігаються при 2.15 м.д. та 3.28 м.д., відповідно; протони амінної групи у вигляді синглету знаходиться в області 6.53 м.д.

Будову сполуки **2.1a** (модельна сполука) підтверджено на основі порівняльного аналізу ЯМР ^{1}H спектральних даних піролопіримідин-4-ону **2.1a** (рис. 2.2) та сполуки **2.6a** (рис. 2.1). В спектрі ЯМР ^{1}H сполуки **2.1a** спостерігаються сигнали протонів метильних та метиленової груп

піролінового фрагмента, хімічні зсуви яких є характерними для вихідного єнамінонітрилу **2.6a**.

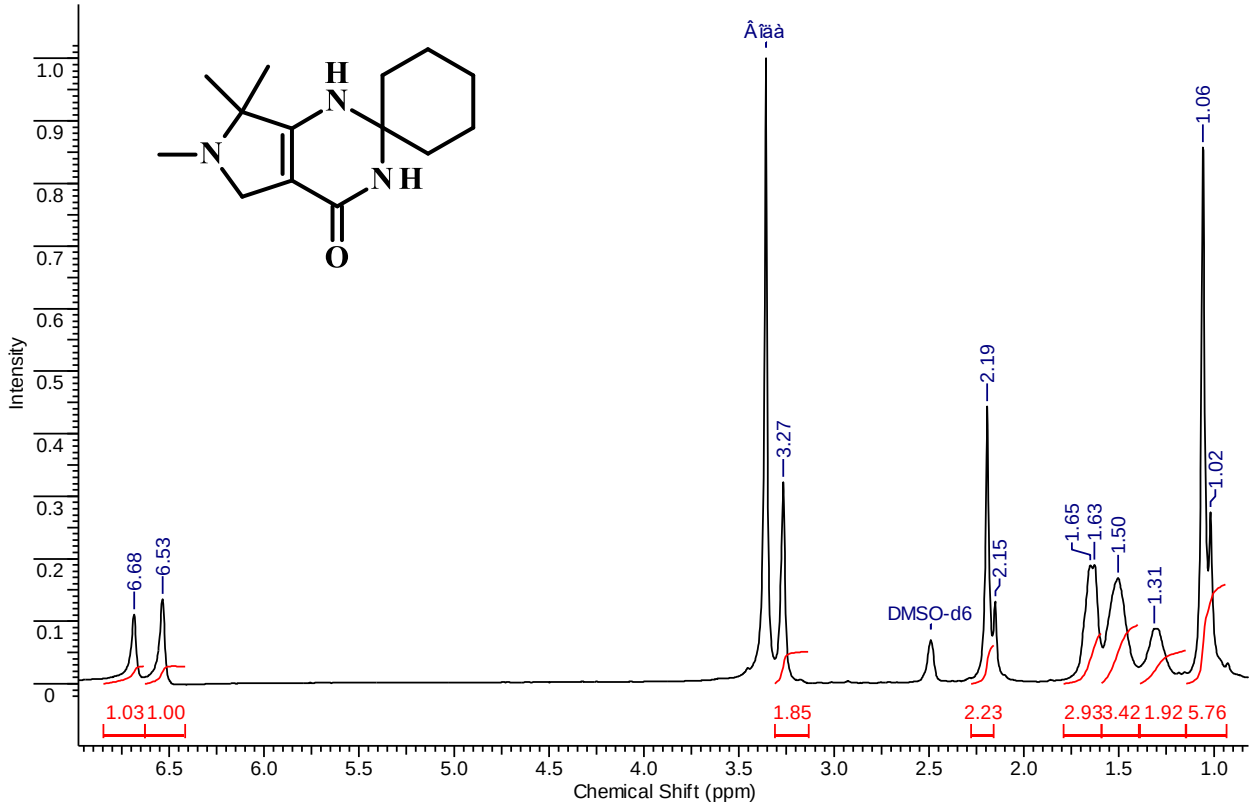
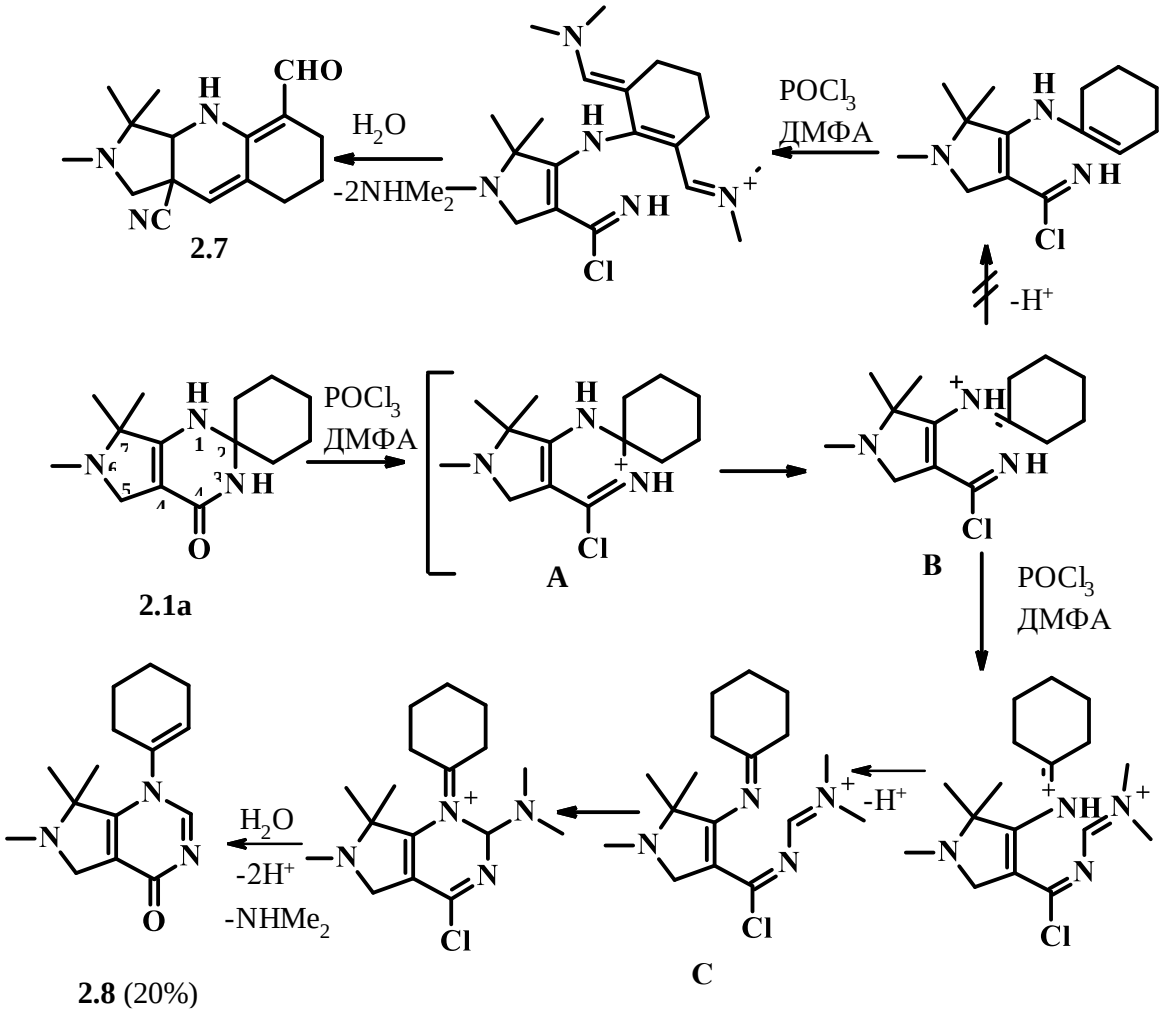


Рисунок 2.2 - Спектр ЯМР ^{1}H сполуки **2.1a**

Сигнали протонів амідного N<u>H</u> (6.68 м.д.) та амінного N<u>H</u> (6.53 м.д.) фрагментів (рис. 2.2) в сполуках **2.1a-d** та **2.2** є характерними для похідних ряду 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів, таких як 5',6',7',8'-тетрагідро-1'H-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'H)-он **1.3** [10].

В будові досліджуваних похідних 6',7',7'-триметил[1,2'-піроло[3,4-*d*]піримідин]-4'(3'*H*)-онів **2.1a-d** положення С-7 є повністю заміщеним, що згідно схеми 1.14, с.43 мало б спрямувати реакцію в бік утворення виключно формілпохідного **2.7,** як аналогу сполуки **1.18**. Але в результаті взаємодії спіросполуки **2.1a** з реактивом Вільсмайєра-Хаака при кімнатній температурі було виділено лише продукт рециклізації **2.8** (схема 2.3) з невисоким виходом.

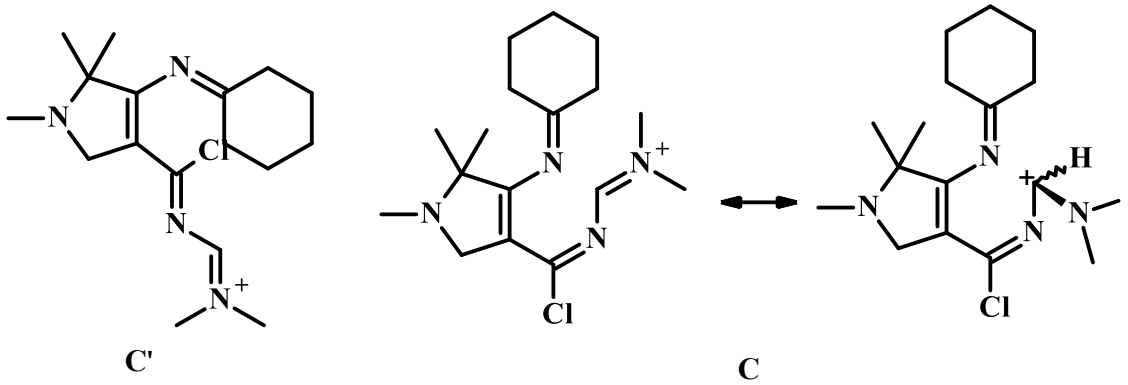
Нами запропонована схема перетворення 2.3, згідно з якою сполука **2.1a** під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака утворює імідоїлхлорид А, формілювання якого у положення 4'-С просторово ускладнене, а у положення 7-С неможливе. Тому далі відбувається розрив зв'язку C^2-N^3, можливо, в результаті взаємодії електронів неподіленої електронної пари (НЕП) атому 1-N (або електронів зв'язку N-H) з розпушуючою молекулярною орбіталлю зв'язку C^2-N^3. В результаті розриву зв'язку утворюється карбкатіон **B,** який приєднує електрофільний реагент по імінному атому Нітрогену. В результаті відриву протону карбокатіон стабілізується з утворенням інтермедіату **C,** в якому просторове наближення НЕП імінного атому Нітрогену до електрофільного центру на атомі Карбону амідинового фрагмента сприяє швидкій циклізації та утворенню 1-циклогекс-1-ен-1-іл-6,7,7-триметил-1,5,6,7-татрагідро-4Н-піроло[3,4-d] піримідин-4-ону **2.8.**



(2.23)

Утворення сполуки **2.8** можливе лише при s-цис розташуванні етиленового і імідоільного та s-транс-етиленового і імінного фрагментів в інтермедіаті **C.** Лише в такому випадку можливе забезпечення оптимальних просторових умов для атаки НЕП імінного атому Нітрогену катіонного центру на атомі Карбону амідинового фрагменту (схема 2.4). Можливо саме наближення нуклеофільного і електрофільного центрів, що реалізується в структурі **C** (на відміну від структури **C'),** і сприяє переважному утворенню піримідин-4-ону **2.8.**

Порівняння схем 1.14, с.43 та 2.3 приводить до очевидного висновку, що різний напрям перегрупувань за цими схемами передусім обумовлений неможливістю (меншою вірогідністю) дегідрохлорування в інтермедіаті **C** з утворенням нітрильної групи та утрудненням формілювання по циклогексеновому циклу, хоча пояснення причини такої розбіжності запропонувати важко. Хоча й не можна остаточно стверджувати, що формілювання циклогексенового циклу в інтермедіаті **C** не відбувається, оскільки в результаті реакції утворюється складна суміш продуктів, з якої з невисокими виходами (20%) вдалось виділити лише сполуку **2.8**.



(2.4)

Будову отриманої сполуки **2.8** встановлено на основі комплексу спектральних даних та рентгеноструктурного аналізу (РСА). З рис. 2.3 та даних РСА видно, що циклогексеновий цикл сполуки **2.8,** через наявність двох метильних груп в піроліновому циклі, розвернутий майже перпендикулярно до піримідинового циклу. Ортогональне розміщення циклогексенового фрагменту перешкоджає подвійному зв'язку C10-C11

розташуватись в одній площині з 4-оксипіримідиновим циклом та, як наслідок, його активації за рахунок спряження з НЕП атома Нітрогену N2.

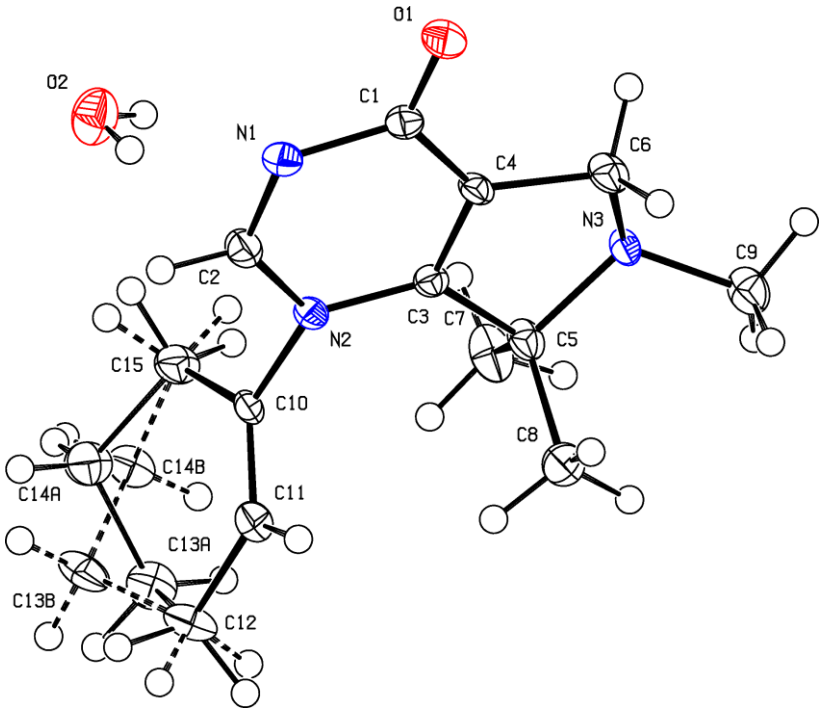


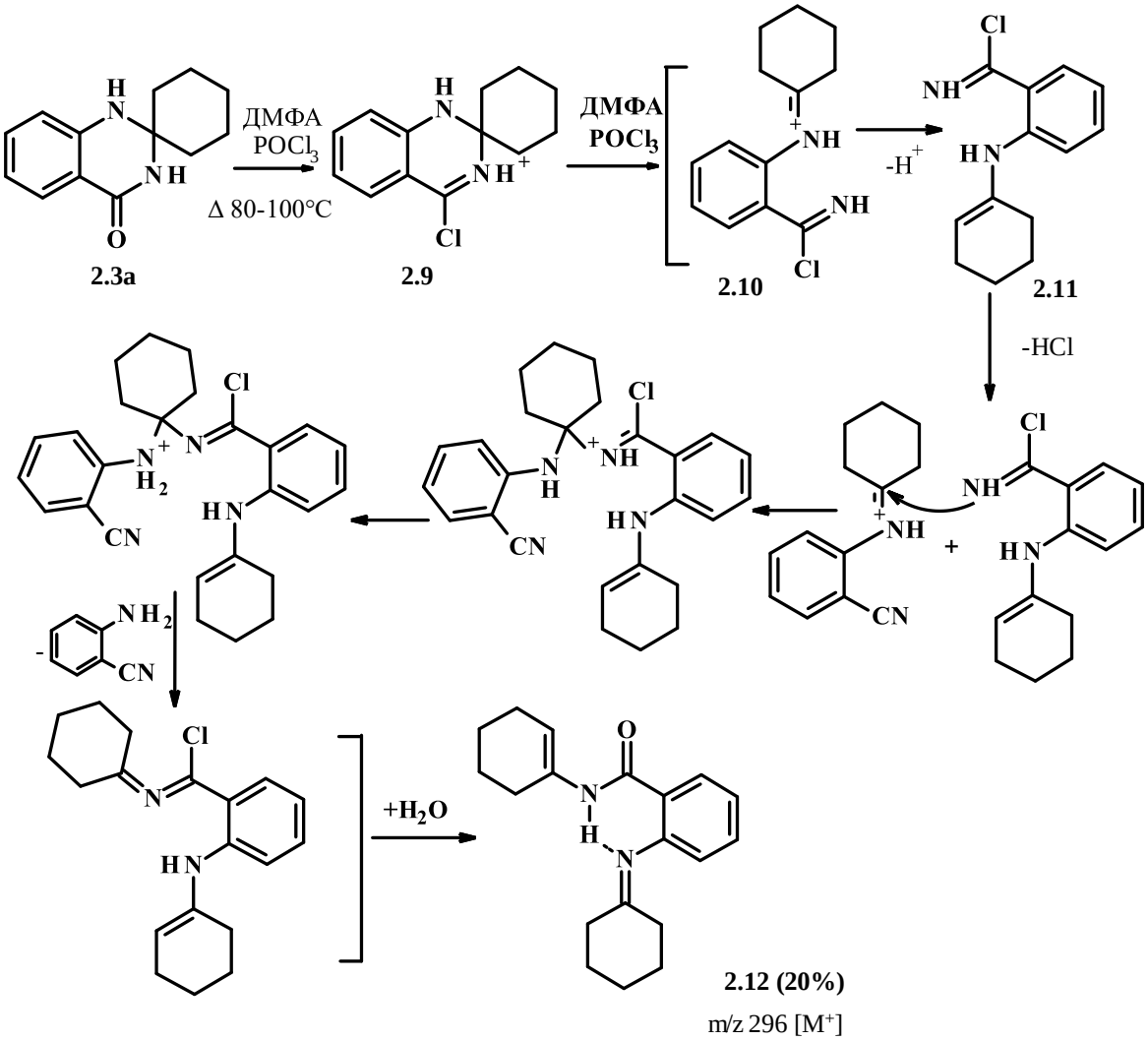
Рисунок 2.3 - Будова сполуки **2.8** за даними рентгеноструктурного аналізу. Теплові еліпсоїди неводневих атомів показано на рівні 50% ймовірності знаходження атома.

Речовина **2.8** являє собою кристалогідрат складу 1:1. Атом Нітрогену N3 має тригонально-пірамідальну конфігурацію, сума валентних кутів центрованих на цьому атомі становить 339.6°. Циклогексеновий замісник повернутий практично ортогонально біциклічному фрагменту (торсійний кут C2-N2-C10-C11-95.9 (4)°) і розпорядкований за двома конформаціями твіст-ванна A і B з відносною заселеністю 0.66 (1): 0.34 (1). Відхилення атомів C13 і C14 від середньої площини інших атомів циклу становлять відповідно 0.43 (1) Å і -0.37 (1) Å в конформації A і -0.52 (2) Å і 0.26 Å в конформації B.

Очевидно, що перегрупування похідних піримідин-4-ону під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака є багатостадійним, а відміни у будові вихідних речовин змінюють напрямок реакції і приводять до утворення непередбачуваних продуктів та їх неподільних сумішей. Синтезовані нами піролопіримідин-4-они **2.1b-d** та **2.2** в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака

утворюють багатокомпонентні неподільні суміші, з яких виділити аналітичні зразки не вдалось.

Наступними об'єктами для дослідження перегрупування в умовах Вільсмайєра-Хаака є хіназолінони **2.3a,b,** в будові яких положення **4' -C** та **8-C** є неактивними. Хіназолінон **2.3a,** як і у попередньому випадку сполука **2.1a,** утворює проміжний імідоїхлорид **2.9**, формілювання якого також відбувається після розкриття зв'язку C^2-N^3. В цьому випадку реакція відбувається при нагріванні 80-100˚C, тобто, потребує більшої енергії активації внаслідок більш ефективного спряження НЕП атому Нітрогену 1-N з ароматичним циклом. В результаті реакції отримано продукт міжмолекулярної взаємодії **2.12**, на схемі 2.5 запропоновано схему протікання реакції.



(2.5)

Головною особливістю схеми 2.5 є міжмолекулярна взаємодія проміжних сполук **2.10** та **2.11,** в ході якої імінний атом Нітрогену проміжної сполуки **2.11** виступає як нуклеофіл і атакує електрофільний центр в карбкатіоні **2.10**. В результаті переносу протонів від атома Нітрогену імідоїлхлоридного фрагменту до атому Нітрогену в ариламіні реалізується можливість взаємодії $n_{\sigma_{імід}} N - \sigma^{*}_{C-N_{амін}}$, яка приводить до розриву зв'язку C-N та утворенню продукту **2.12** та нітрилу антранілової кислоти. Фактично відбувається реакція алкілування імінного атому Нітрогену.

В ЯМР ^{1}H спектрі сполуки **2.12** (рис. 2.4) спостерігається сигнал протону N<u>H</u> групи в області 12.17 м.д., сильне зміщення в область слабкого поля відбувається через виникнення водневого зв'язку N<u>H</u> протону з атомом Нітрогену імінного фрагменту та спряження НЕП амідного атому N. В ЯМР ^{1}H спектрі сполуки **2.12** (рис. 2.4) спостерігаються сигнали протонів ароматичного циклу: протонам 3,6-H Ar відповідають сигнали у вигляді двох дублетів 7.58 та 8.05 м.д., хімічний зсув сигналів 4,5-H Ar у вигляді триплетів становить 7.4 м.д. та 7.75 м.д., відповідно. В області 5.3 м.д. знаходиться сигнал протону метинової групи.

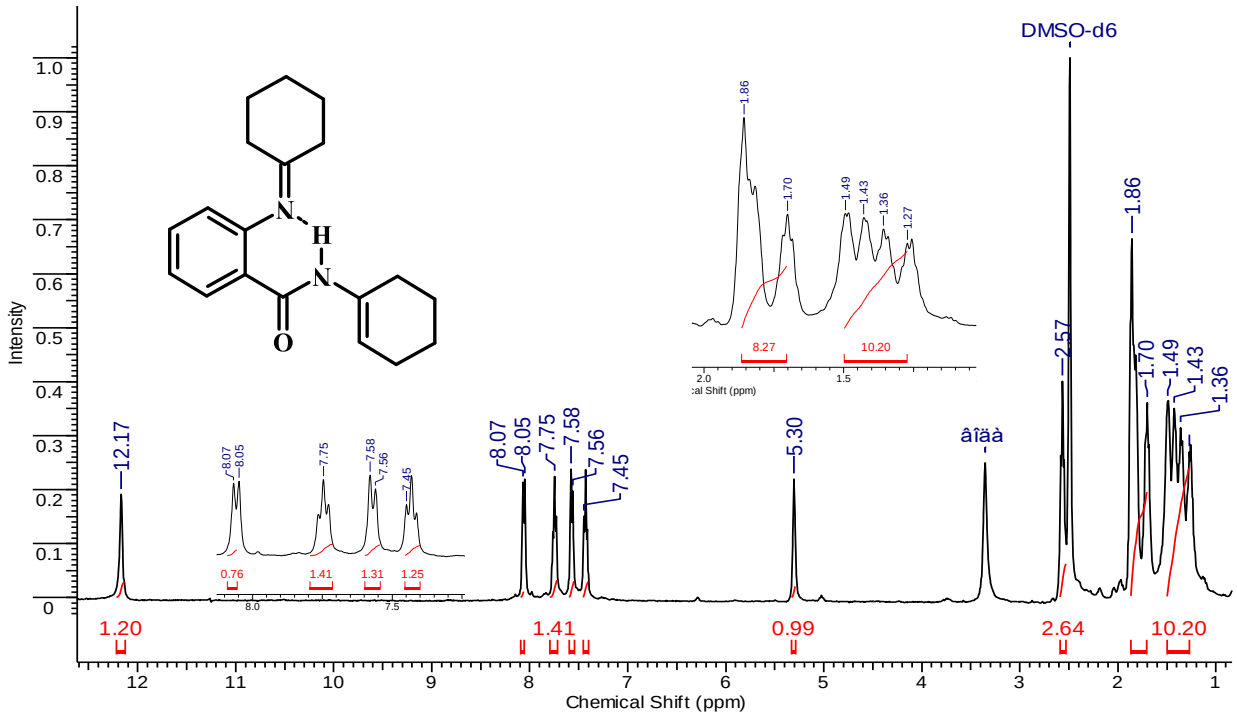
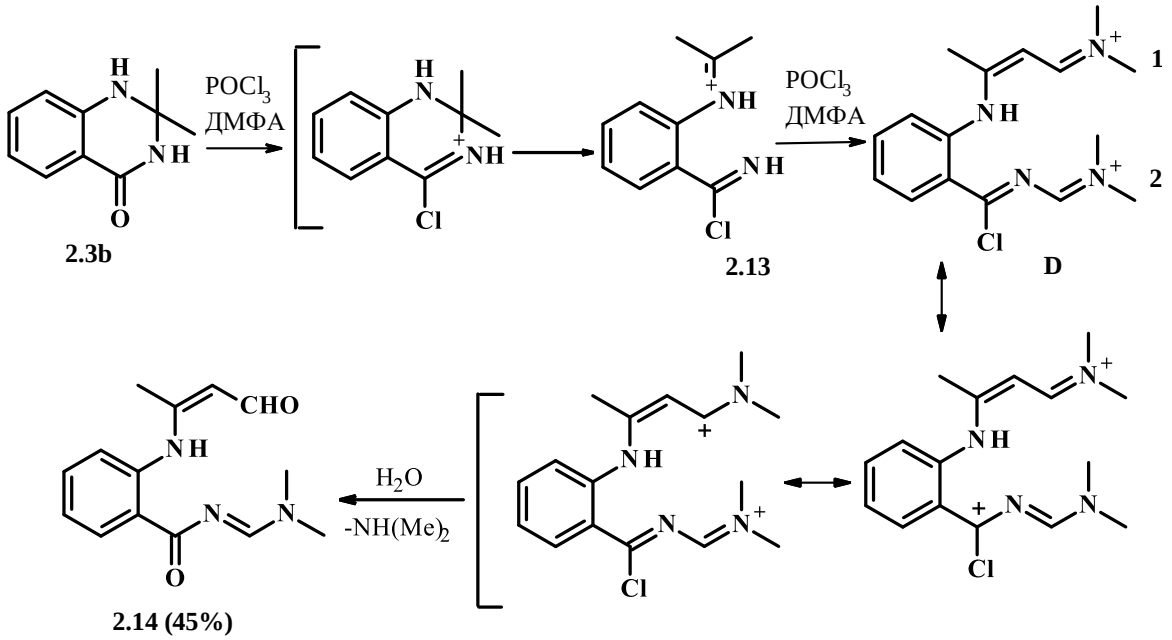


Рисунок 2.4 - Спектр ЯМР ^{1}H сполуки **2.12**

Процес взаємодії сполуки **2.3b** з реагентом Вільсмайєра-Хаака проходить через формілювання імінного атому Нітрогену та термінальної метильної групи проміжного інтермедіату **2.13** з утворенням бензаміду **2.14** (схема 2.6). Гідроліз проміжної сполуки **D** переважно повинен відбуватись по імідоїлхлоридному фрагменту внаслідок більшої електрофільності атому Карбону, що слідує з відповідних межових структур (схема 2.6).



(2.6)

Структуру N-[(1E)-(диметиламіно)метилен]-2-{[(1Z)-1-метил-3-оксопроп-1-ен-1-іл]аміно}бензаміду **2.14** було запропоновано на основі аналізу даних ЯМР ^{1}H спектроскопії та мас-спектрометрії. На користь гідролізу одного з фрагментів **1** або **2** в інтермедіаті **D** свідчить сигнал протону лише однієї формільної групи C<u>H</u>O − 9.92 м.д. Присутність КССВ протону CHO можлива лише при її розташуванні поряд з метиновою, що однозначно підтверджує присутність відповідного фрагменту в бензаміді **2.14.** На ряду з цим присутність сигналів протонів диметиламіногрупи N(C<u>H</u>$_3$)$_2$ та C<u>H</u> підтверджують наявність амідинового фрагменту **2.** Сигнали протонів двох груп - C<u>H</u>$_3$ та N<u>H</u> в заміщеному амінному фрагменті у вигляді синглетів спостерігаються в області 1.64 м.д та 12.23 м.д. спектра ЯМР ^{1}H,

відповідно. Сигнал протону аміногрупи 12.23 м.д. зміщений в область слабкого поля, порівняно зі значеннями N<u>H</u> в незаміщених амінах, за рахунок спряження НЕП атому Нітрогену з електроноактцепторною - CHO групою та виникнення водневого зв'язку N<u>H</u> з атомом Нітрогену амідного фрагменту. В ЯМР ^{1}H спектрі сполуки **2.14** (рис. 2.5) спостерігаються сигнали протонів ароматичного циклу: протонам 3,6-H Ar відповідають сигнали у вигляді двох дублетів 6.74 та 6.77 м.д., хімічний зсув сигналів 4,5-H Ar у вигляді формальних триплетів становить 7.54 м.д. та 7.09 м.д., відповідно. Зміщення сигналу 5-H Ar в область сильного поля на відміну від 4-H Ar відбувається через наявність до нього в п-положенні амінного фрагменту.

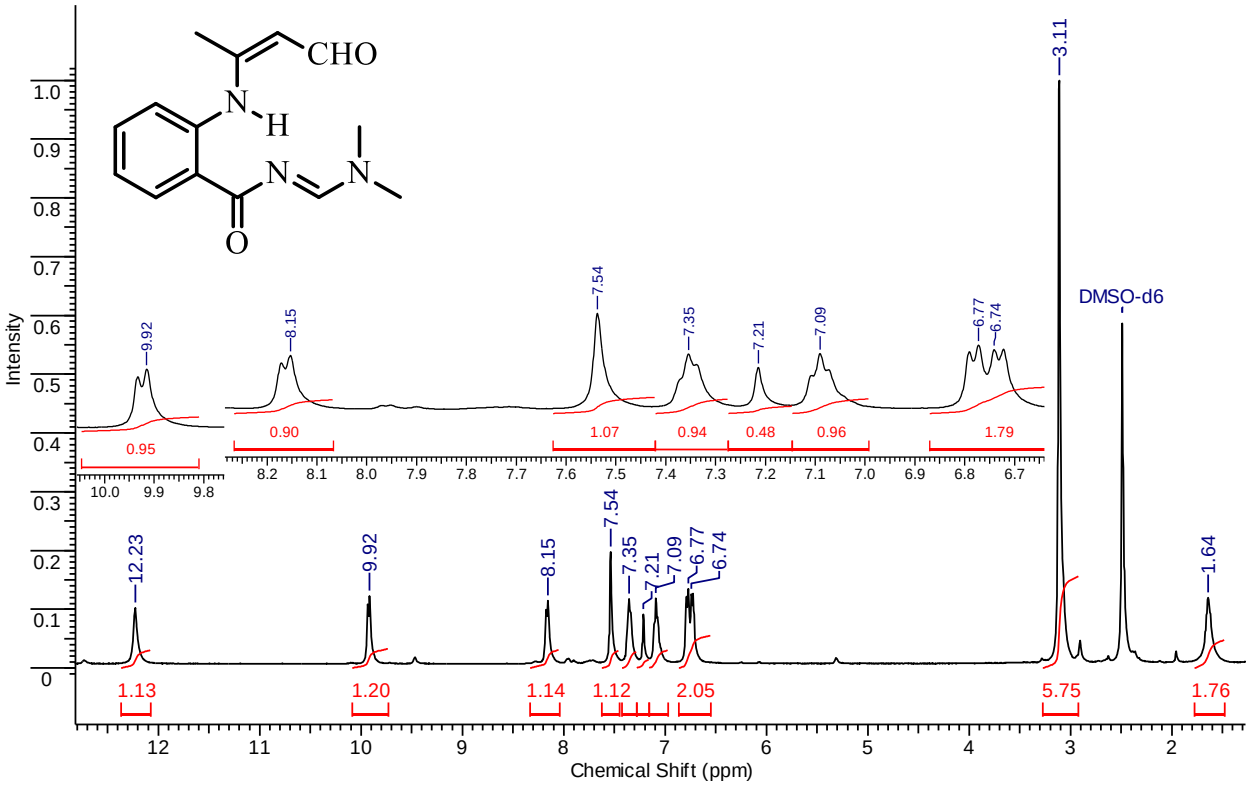
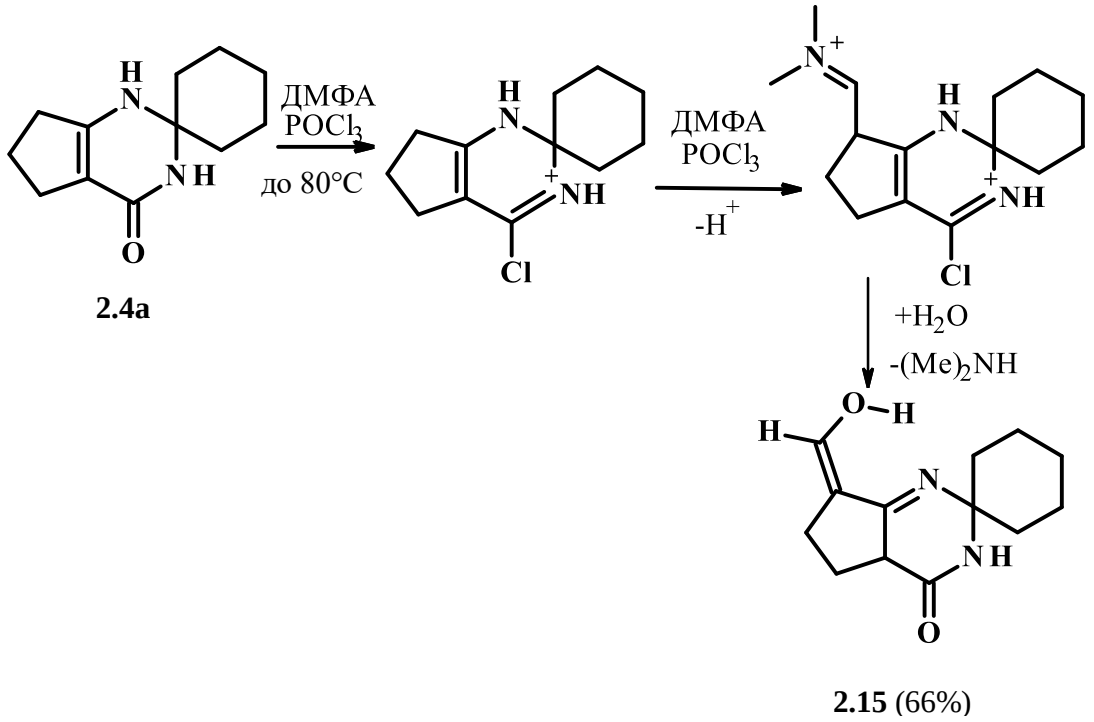


Рисунок 2.5 - Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, 400 MHz) сполуки **2.14**

В літературному огляді (розділ 1.2) було показано, що наявність однакової спряженої системи в будові вихідних піримідин-4-онів є абсолютно недостатньою умовою для очікуваного проходження

перегрупування під дією реактиву Вільсмайєра-Хаака та утворення ціанпохідних бісанельованих піридинів.

На прикладі спіропіримідин-4-ону **2.4a** показано, що зменшення анельованого циклу на одну метиленову групу відносно спіросполуки **1.3** при довготривалому протіканні реакції за кімнатної температури з реагентом Вільсмайєра-Хаака приводить лише до продукту формілювання вихідної сполуки **2.15.** Проведення реакції при нагріванні до 60-80˚С впродовж двох годин до перегрупування не приводило (схема 2.7), в результаті реакції було також виділено сполуку **2.15**.



(2.7)

За даними спектру ЯМР ^{1}Н сполуки **2.15** було встановлено, що формільна група знаходиться в єнольній таумерній формі, на що вказують відсутність чіткого сигналу формільної групи в області 9.6 м.д., натомість в спектрі присутні уширені сигнали протонів О<u>Н</u> та N<u>Н</u> в області 9.51 та 8.71 м.д., відповідно, та чіткий сигнал С<u>Н</u>-ОН протону при 8.45 м.д. у вигляді синглету (рис. 2.6). За даними мас-спектрометрії маса протонованого молекулярного йона становить 235 $[M+H]^+$.

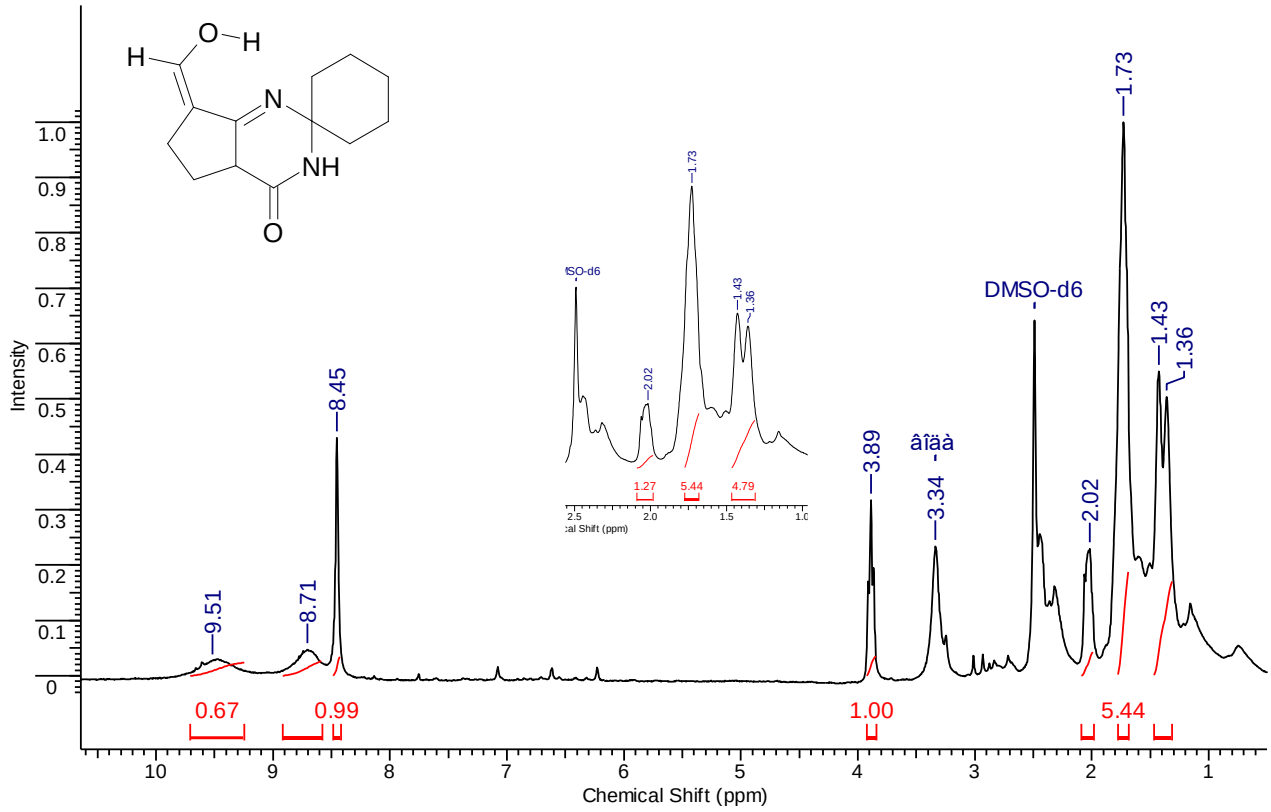
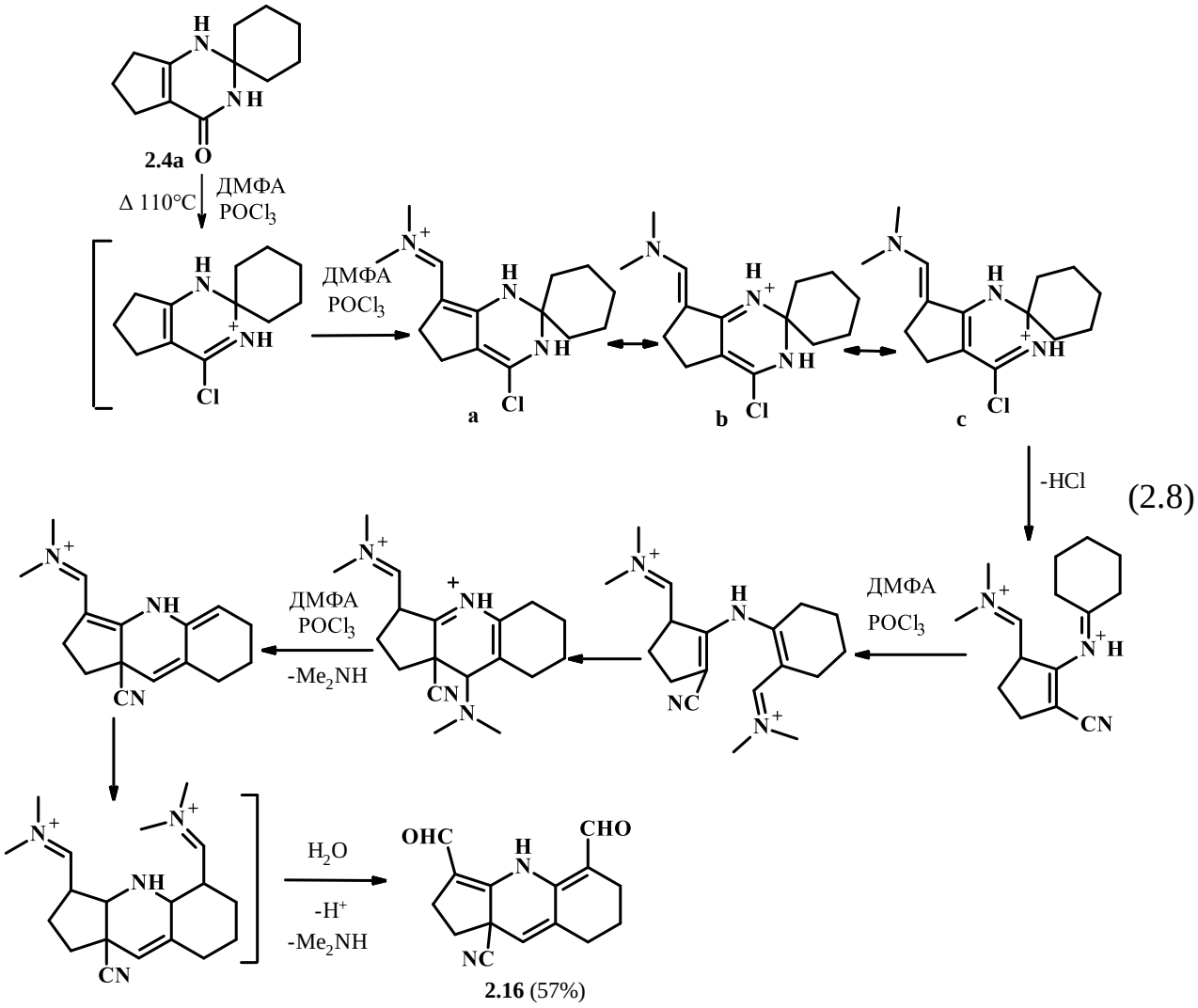


Рисунок 2.6 - Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, 400 MHz) сполуки **2.15**

Очевидно, що спіросполуки **1.3** та **2.4a** не повинні суттєво відрізнятись реакційною здатністю при взаємодії з реактивом Вільсмайєра-Хаака, оскільки їх будова відрізняється лише на одну метиленову групу. Оскільки за умов, в яких відбувається перегрупування спіросполуки **1.3,** у випадку сполуки **2.4a** утворюється лише гідроксиметилен **2.15,** температуру реакції було збільшено до 110˚С, в результаті чого, як і очікувалось, відбулося перегрупування з утворенням диформілпохідного **2.16** (схема 2.8)**.** Аналогу карбонітрилу **1.17** не було виявлено.

Будову диформілу **2.16** підтверджено даними ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектроскопії та мас-спектрометрії. Для порівнянняльного аналізу наведемо ЯМР ^{1}H спектр диформілів **2.16** (рис. 2.7) і **1.18,** з яких останній отримано раніше зі спірану **1.3** (рис. 2.8) [40].



(2.8)

В спектрі ЯМР ^{1}H сполуки **2.16** спостерігаються сигнали двох формільних груп з дуже близькими значеннями хімічних зсувів при 9.6 та 9.61 м.д, уширений сигнал N<u>H</u> у вигляді синглету групи знаходиться в області - 12.3 м.д., також в спектрі присутній сигнал C<u>H</u> в області 6.33 м.д. Хімічні зсуви сигналів цих протонів є характерними для сполуки **2.16** і практично співпадають з сигналами протонів відповідних груп в будові аналогічного диформілу **1.18** (рис. 2.8)**.** Аналіз ЯМР ^{13}C спектру диформілу **2.16** підтвердив наявність двох формільних груп при 187.6 та 193.7 м.д., а також CN групи при 118.3м.д. [67]

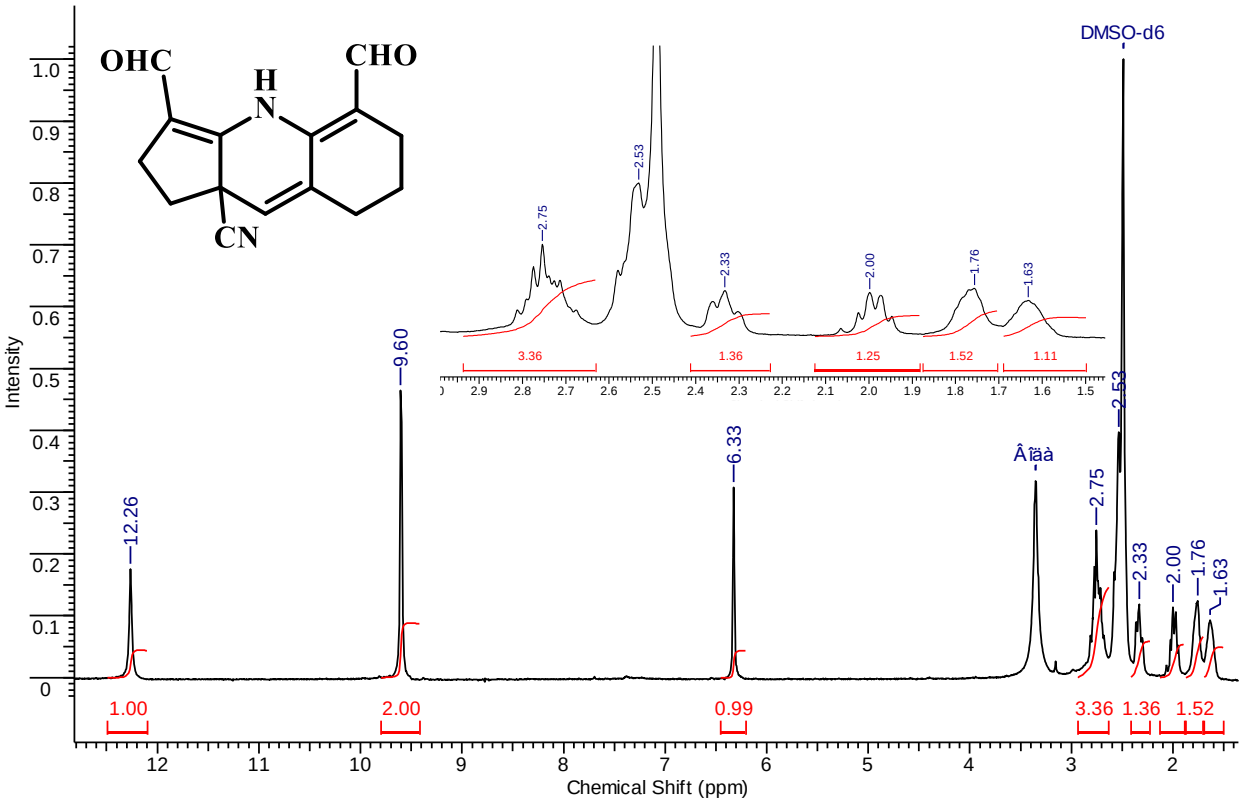


Рисунок 2.7 - Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, 400 MHz) сполуки **2.16**

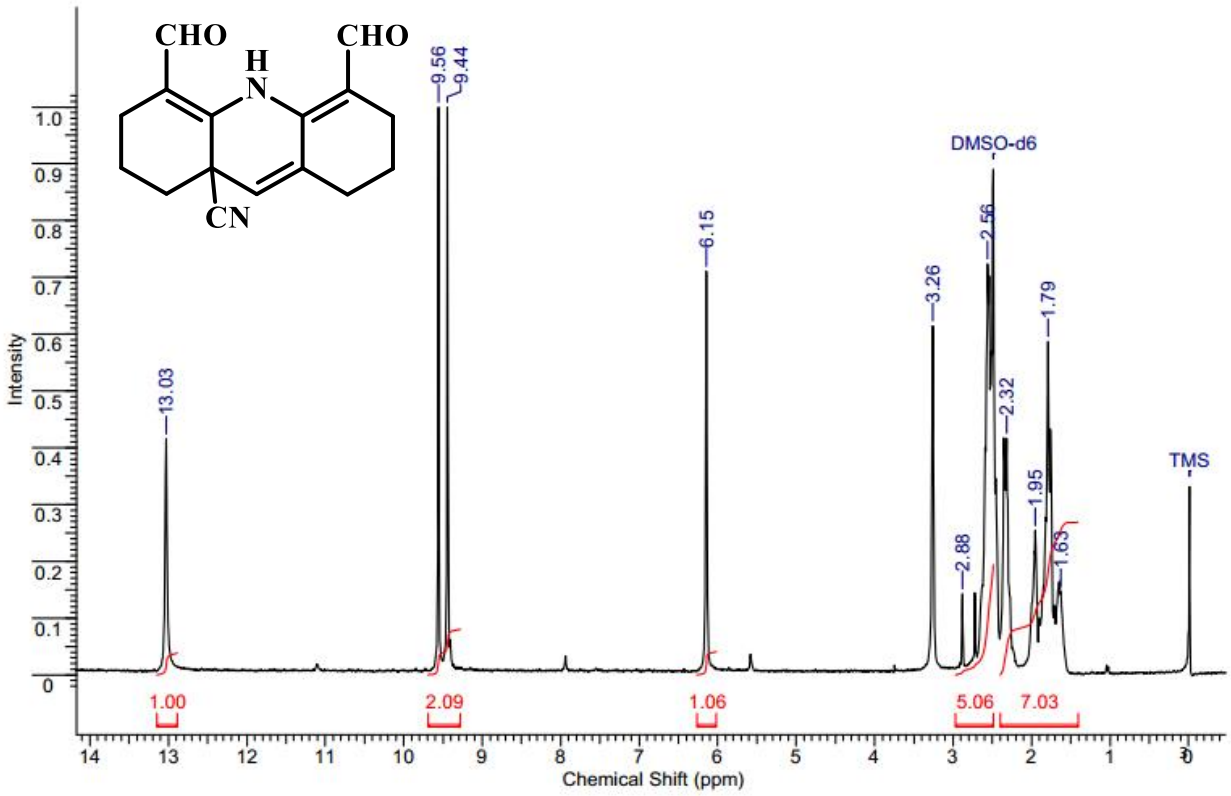
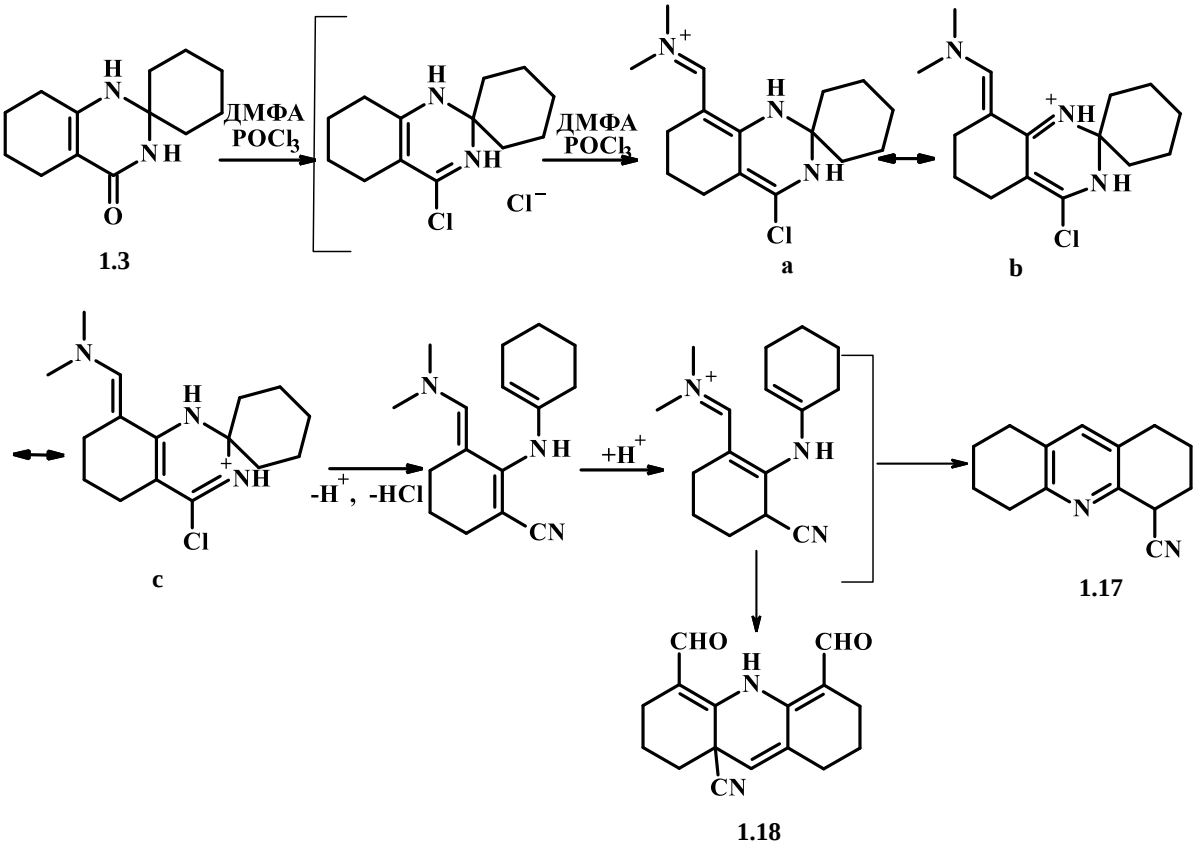


Рисунок 2.8 - Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, 400 MHz) сполуки **1.18**

В результаті проведення реакції (схема 2.8) виникає питання - за рахунок чого стабілізується проміжний формільований імідоїлхлорид сполуки **2.4a** у порівнянні з аналогічною структурою у випадку спірану **1.3.** Ймовірно, ключовим моментом в стабілізації цих інтермедіатів є внесок межових структур ***a, b, c*** (схеми 2.8 та 2.9) в стійкість інтермедіатів для структур **1.3** та **2.4a**. Ми вважаємо, що для формільованого імідоїлхлориду отриманого зі спірану **1.3,** найбільший внесок в стабілізацію вносить структура ***c,*** в якій позитивний заряд є більш вигідним на 3-N атомі Нітрогену, про що свідчить легке розкриття піримідинового циклу в результаті подальшої реакції з реактивом Вільсмайєра-Хаака.

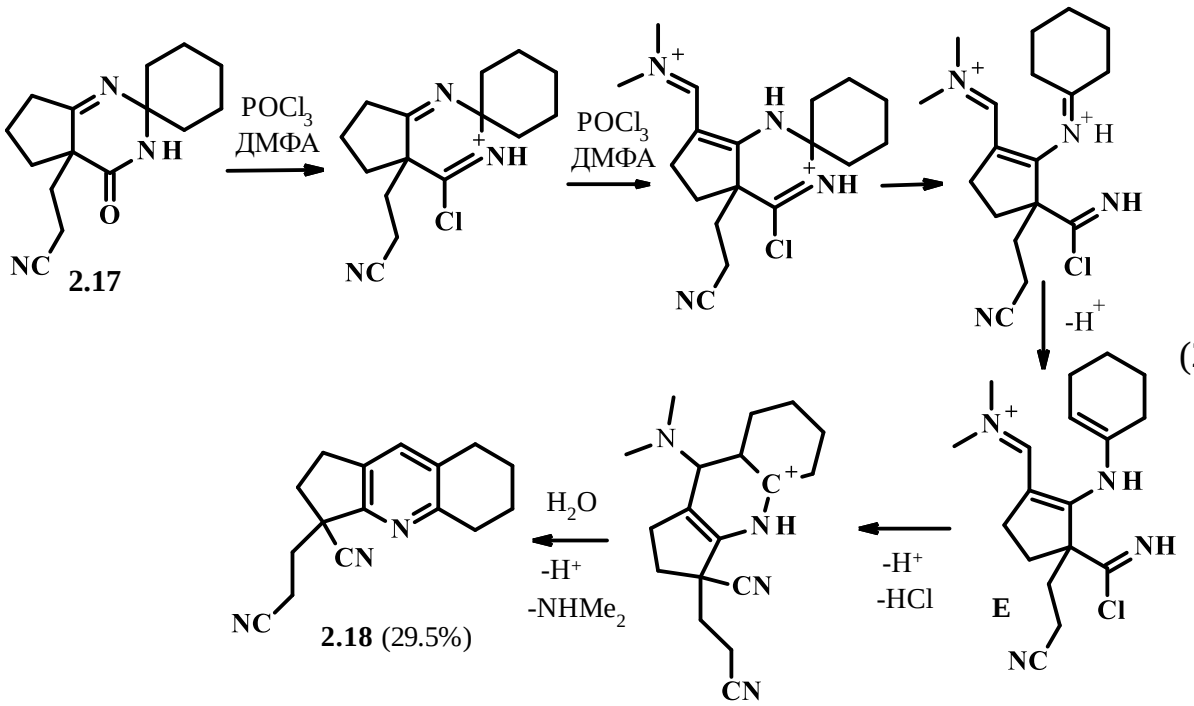


(2.9)

У випадку сполуки з п'ятичленним анельованим циклом **2.3a** найбільший вклад в стабілізацію катіона, очевидно, вносять вже структури ***a*** та ***b*** (схема 2.8), ймовірно, це відбувається через те, що п'ятичленний цикл приводить до сплощення структури, в результаті чого відбувається

збільшення внутрішньомолекулярного переносу заряду і стабілізація проміжного імідоїлхлориду. В результаті такої стабілізації розрив зв'язку C^2-N^3 стає менш вигідним, ніж у випадку сполуки **1.3** (схема 2.9).

Цікаво, що величина циклів в ціанетильованих піримідин-4-онах на перебіг перегрупування не впливає, як показано в літературі [45] та нашій роботі. Ціанетильований аналог спірану **2.4a** − 1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопента[d]піримідин]-4'(3'H)-он **2.17** − при нагріванні до 60-70˚C або за кімнатної температури утворює продукт перегрупування − ціаноетил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1H-циклопента[b]хінолін-3-карбонітрил **2.18** (схема 2.10). Інтермедіат **E** має знаходитись у вигляді ізомеру зі зближеними у просторі реакційними центрами, що сприяє циклізації, оскільки у зворотному випадку спостерігалося б формілювання циклогексенового фрагменту (схема 2.10).



(2.10)

Будову сполуки встановлено на основі аналізу даних спектру ЯМР ^{1}H та мас-спектрометрії. На відміну від вихідної речовини в спектрі ЯМР ^{1}H продукту **2.18** (рис 2.9) відсутній сигнал в області слабого поля, а

хімічний зсув 7.43 м.д. є характерним сигналом протону піридинового фрагменту [39,45]. В області сильного поля знаходяться сигнали протонів аліфатичних груп у вигляді складних мультиплетів.

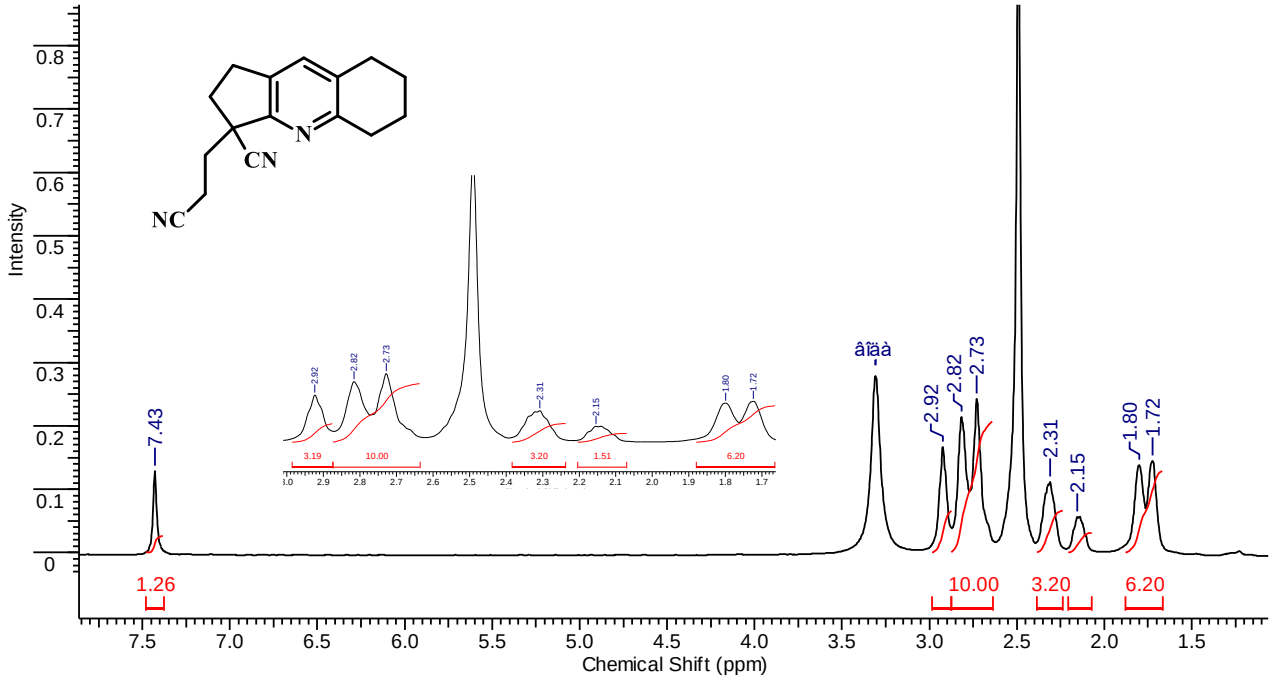


Рисунок 2.9 - Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, 400 MHz) сполуки **2.18**

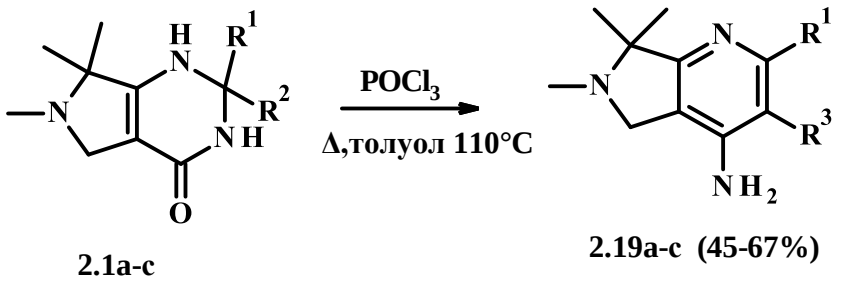
Таким чином, нами досліджено особливості перегрупування 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів під дією реагента Вільсмайєра-Хаака, Встановлено, що хід реакції критичним чином залежить від будови вихідних сполук. Перегрупування 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів під дією реагента Вільсмайєра-Хаака на прикладі 1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопента [d] піримідин]-4'(3'H)-она **2.4a** та його ціанетильованого аналога **2.17** проходить з утворенням ціанпохідних бісанельованих піридинів, а у випадку 6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2-піроло[3,4-d]піримідин-4(3H)-она **2.1a**, 1'H-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'H)-она **2.3a** та 2,2-диметил-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-она **2.3b**, в конденсованих циклах яких відсутній активний центр для формілювання, приводить до утворення 1-циклогекс-1-

ен-1-іл-6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло [3,4-d]піримідин-4-она **2.8**, N-циклогекс-1-ен-1-іл-2-(циклогексиліденаміно)-бензаміда **2.12** та N-[(1E)-(диметиламіно)метилен]-2-{[(1Z)-1-метилпроп-1-ен-1іл]аміно}бензаміда **2.14**.

2.2 Перегрупування гемінальних азинів під дією $POCl_3$

Розглянуте у попередньому розділі 2.1 перегрупування 2,2-дизаміщених піролопіримідин-4-онів **2.1a**, хіназолін-4-онів **2.3a,b** та тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопента [d] піримідин]-4'(3'H)-она **2.4a** під дією реактиву Вільсмайєра-Хаака проходить через утворення імідоїлхлоридів.

В літературному огляді (розділ 1.2 , с. 37-43) викладено матеріал, який стосується перегрупування заміщених піримідин-4-онів під дією кислотних агентів з утворенням бісанельованих 4-амінопіридинів. З аналізу літературних даних видно, що подолання енергетичного бар'єру розкриття піримідинового циклу відбувається при високих температурах у сильнокислих середовищах (схема 1.19 с.46) [20]. З метою дослідження впливу заміщеного піролінового циклу в будові вихідних піролопіримідин-4-онів **2.1a-c** на хід утворення 4-амінопіридинів та розширення ряду бісанельованих 4-амінопіридинів, проведене перегрупування **2.1a-c** під дією надлишку $POCl_3$ при кип'ятінні в толуолі. В результаті реакції виділено очікувані 4-амінопіридини **2.19a-c** (схема 2.11).

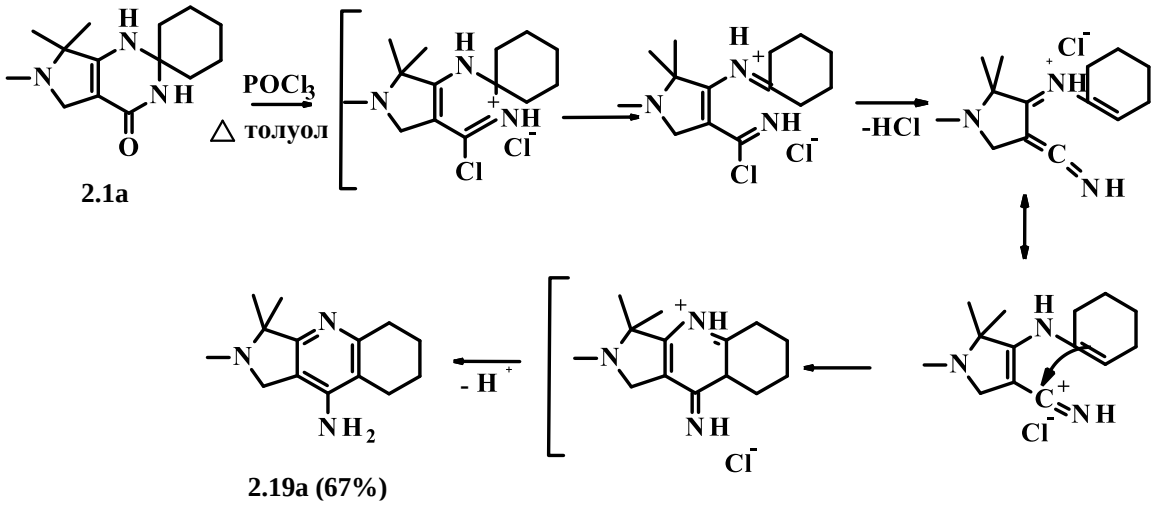


(2.11)

де, **2.1 a**) $R^1+R^2= (CH_2)_5$; **b**) $R^1=R^2=CH_3$; **c**) $R^1=CH_3$ $R^2=C_2H_5$;

2.19 a) $R^1+R^3= (CH_2)_4$; **b**) $R^1=CH_3$, $R^3=H$; **c**)$R^1=R^3=CH_3$

Спираючись на літературні дані [20], нами запропоновано вірогідний шлях протікання реакції (схема 2.12). Як і у випадку взаємодії піролопіримідонів **2.1 a-c** з реактивом Вільсмайєра-Хаака, при дії $POCl_3$ першою стадією також є утворення імідоїлхлориду. Але при використанні малополярного толуолу для розриву зв'язку C^2-N^3 необхідне нагрівання при високій температурі .



(2.12)

Будову отриманих сполук підтверджено на основі аналізу даних ЯМР ^{1}H спектроскопії та мас-спектрометрії. У спектрі ЯМР ^{1}H 4-амінопіридину **2.19a** спостерігаються сигнали протонів NH_2 групи в області 5,4 м.д., що відповідає даним літератерних джерел [67] та сигнали протонів метильних та метиленової груп піролінового фрагменту, значення хімічних зсувів яких співпадає з сигналами в спектрі ЯМР ^{1}H для єнамінонітрилу **2.6a,** представленому на рис. 2.1, с. 56.

Сполуки, в будові яких 4-амінопіридин є центральним кільцем, як і сам 4-амінопіридин, є модуляторами йонних каналів, вони стимулюють утворення ацетилхоліну, утворення в організмі якого є необхідним для лікування хвороби Альцгеймера [68]. Першим препаратом такого типу для лікування деменцій головного мозку був Такрин, на основі якого зараз розробляються нові більш дієві та малотоксичні препарати, які

застосовуються не тільки як інгібітори холінестерази, а й для лікування раку [69-72].

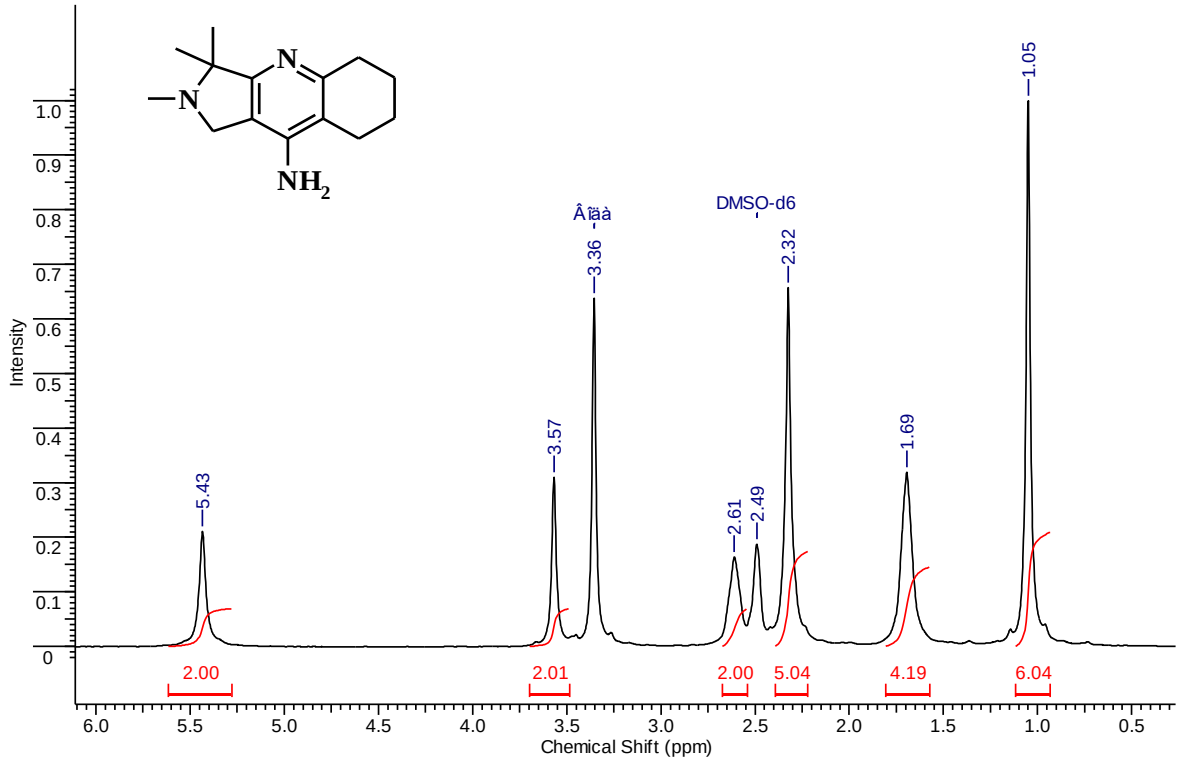


Рисунок 2.10 - Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, 400 MHz) сполуки **2.21a**

Перспективність заміщених 4-амінопіридинів в якості біологічно активних речовин спонукало нас до проведення випробувань сполуки **2.19a** на виявлення біологічної активності. В лабораторії НДІ Медико-біологічних проблем ДЗ “ДМА” під керівництвом проф. Дроздова О.Л. проводились дослідження на виявлення нейротропної активності хімічної сполуки **2.21a** на моделі "відкрите поле". Експеримент проводили на 20 білих щурах масою 150,0 – 200,0 грам. Речовину вводили к вигляді масляного розчину в дозах 10, 20, 100 мг/кг. Вводили сполуку **2.21a** щурам натщесерце, внутрішньошлунково.

За підсумками експерименту було встановлено, що через 2-і години після введення масляного розчину хімічної сполуки **2.21a** показники рухової активності, а саме горизонтальної та вертикальної, щурів істотно знижуються, відсотки змін параметрів були однаковими, незалежно від використаної дози.

Експериментальна частина до розділу 2

Спектри ЯМР ^{1}H і ^{13}C записано на приборі Bruker Avance II 400 (400,13 і 100,62 МГц відповідно) у ДМСО-d_6, внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри отримано на приборі MX1321 із використанням системи прямого введення зразку при температурі камери іонізації 200°С і енергії іонізуючих електронів 70 еВ або на приборі Varian 1200L із використанням системи прямого введення зразку при температурі камери іонізації 250°С і енергії іонізуючих електронів 70 еВ. Спектри FAB реєструвалися на спектрометрі VG7070. Десорбція йонів із розчину зразків у м-нітробензиловому спирті здійснювалася пучком атомів аргону із енергією 8 КеВ.

Синтез сполук 2.1a та 2.2.

6,7,7-Триметил-1,5,6,7-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2-піроло[3,4-d]піримідин-4(3H)-он (2.1a). Єнамінонітрил **2.6a** (0,01 моль) розчиняють при нагріванні у циклогексаноні (0,015 моль), після чого додають каталізатор - 5мл 2н розчину NaOH/MeOH. Реакційну суміш кип'ятять впродовж 20 хв. Після охолодження виливають на лід, осад відфільтровують та кристалізують з MeOH або ацетонітрилу. Вихід 78%, $T_{пл}$=185-190˚С, безбарвна речовина. ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 0,7–1,1 (6H, с, 2C$\underline{H}_3$); 1,2–1,8 (10H, м, 5CH_2); 2,18 (3H, с, N-CH_3); 3,26 (2H, с, CH_2); 6,5 (1H, с, NH); 6,7 (1H, с, NH); Мас-спектр (FAB), m/z (*I*, %): 250$[M+H]^+$ **.**

6',7'-Диметил-1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопента[d]піримідин]-4'(3'H)-он (2.2). Вихід 64%, $T_{пл}$=180-182˚С, безбарвна речовина. ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 1,2 (3H, с, C$\underline{H}_3$); 1,0–1,8 (10H, м, 5CH_2); 2,25 (3H, с, N-C$\underline{H}_3$); 3,26 (2H, с, CH_2); 3,6 (1H, м, CH); 6,6 (1H, с, NH); 6,8 (1H, с, NH); Мас-спектр (EI), m/z (*I*, %): 235 $[M]^+$ **.**

2,2,6,7,7-Пентаметил-1,2,3,5,6,7-гексагідро-4H-піроло[3,4d]піримідин-4-он (2.1b). Єнамінонітрил (0,01 моль) **2.6a** розчиняють у надлишку ацетону (15 мл) після чого додають каталізатор - 5 мл 2н водного розчину NaOH. Суміш залишають при кімнатній температурі на 3-4 дні, кристали, що

утворились відфільтровують та кристалізують з МеОН або ацетонітрилу. Вихід 74%, $T_{пл}$= 265-267 ˚С, безбарвна речовина. ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 6,8 (1H, с, NH), 6,7 (1H, с, NH), 3,25 (2H, с, CH_2), 2,2 (3H, с, N-C$\underline{H}_3$), 1,3 (6H, с, 2C$\underline{H}_3$), 1,0 (6H, с, 2C$\underline{H}_3$). Мас-спектр (FAB), m/z (*I*, %): 210 (100%) $[M+H]^+$.

Синтез сполук 2.1c,d. Єнамінонітрил (0,01 моль) **2.6a** розчиняють у надлишку відповідно кетону 15 мл після чого додають каталізатор - 5 мл 2н розчину КОН в метиловому спирті. Суміш кип'ятять 3 години виливають на лід, кристали, що утворились відфільтровують та кристалізують з МеОН.

2-Етил-2,6,7,7-тетраметил-1,2,3,5,6,7-гексагідро-4Н-піроло[3,4-d]піримідин-4-он (2.1c). Вихід 89%, $T_{пл}$=200˚С, безбарвна речовина. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (J, Гц): 0,75 (3H, т, ^{3}J=7.32, $CH_2C\underline{H}_3$); 1.0 (6H, с, 2C$\underline{H}_3$); 1,25 (3H, с, CH_3); 1,6 (2H, м, 1-CH_2); 2,15 (3H, с, N-CH_3); 3,25 (2H, с, 5-CH_2); 6,58 (1H, с, NH); 6,7 (1H, с, NH); Мас-спектр (EI), m/z (*I*, %): 223 $[M]^+$

2-Бутил-2,6,7,7-тетраметил-1,2,3,5,6,7-гексагідро-4Н-піроло[3,4-d]піримідин-4-он (2.1d). Вихід 20%, $T_{пл}$=200˚С, безбарвна речовина. ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 1,04 (3H, с, CH_3); 1,2-1,4 (6H, м, 3CH_2); 1,2 (3H, с, CH_3); 2,22 (3H, с, N-C$\underline{H}_3$); 3,03 (2H, с, 5-CH_2); 6,3 (1H, с, NH); 5,8 (1H, с, NH); Мас-спектр (FAB), m/z (*I*, %): 252 $[M+H]^+$ **.**

1-Циклогекс-1-ен-1-іл-6,7,7-триметил-1,5,6,7-татрагідро-4Н-піроло[3,4-d] піримідин-4-он (2.8). При охолоджені льодом готують реактив Вільсмайєра-Хаака з 2,3 мл (0,03 моль) ДМФА та 0,92 (0,01) мл $POCl_3$. До отриманого реагенту додають 0,01моль речовини **2.1a** та залишають при кімнатній температурі на 5-6 днів. Реакційну масу виливають на лід та нейтралізують водним розчином соди. З прозорого розчину червоного кольору екстрагували хлороформом продукт. Маслянистий залишок звільнений від хлороформу кристалізували у бензолі. Вихід 10 %, $T_{пл}$=95-100˚С, безбарвна речовина. ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 1,14-1,25 (8H, м, 4CH_2); 2,18 (3H, с, N-C$\underline{H}_3$); 2,25 (6H, с, 2CH_3); 3,39 (2H, с, 5-CH_2); 6,1 (1H, с, CH); 8,11 (1H, с, N=C$\underline{H}$); Мас-спектр (FAB), m/z (*I*, %): 260 $[M+H]^+$.

Синтез сполук 2.12 та 2.14

При охолоджені льодом готують реактив Вільсмайєра-Хаака з 2,3 мл (0,03 моль) ДМФА та 0,92 (0,01) мл $POCl_3$. До отриманого реагенту додають 0,01моль сполуки **2.3a,b** та нагрівають при температурі масляної бані 80-100˚С впродовж 2 годин. Реакційну масу виливають на лід та нейтралізують водним розчином соди. Осад, що утворився, кристалізують із ацетонітрилу або спирту.

N-Циклогекс-1-ен-1-іл-2-(циклогексиліденаміно)бензамід (2.12). Вихід 43 %, $T_{пл}$= 170 ˚С, біла речовина. ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 1,0-1,4 (10H, м, 5CH_2); 1,6-1,8 (8H, м, 4CH_2); 5,30 (1H, м, CH); 7,4 (1H, т, ^{3}J=7.33, H-Ar); 7,5 (1H, д, ^{3}J=7.81, H-Ar); 7,75 (1H, т, ^{3}J=7.33, H-Ar); 8,05 (1H, д, ^{3}J=7.81, H-Ar); 12,17 (1H, с, NH); Мас-спектр (FAB), m/z (*I*, %): 297 $[M+H]^+$.

N-[(1E)-(Диметиламіно)метилен]-2-{[(1Z)-1-метилпроп-1-ен-1-іл]аміно}бензамід (2.14). Вихід 45 %, $T_{пл}$= 156-158˚С, біло-сіра речовина. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (J, Гц): 1,64 (3H, с, CH_3); 3,11 (6H, с, 2CH_3); 6,7-6,8 (2H, дд, ^{3}J=6.23, ^{4}J=12.52, 2H-Ar); 7,09 (1H, т, ^{3}J=6.23, H-Ar); 7,35 (1H, т, ^{3}J=6.26, H-Ar); 7,54 (1H, м, 2-C<u>H</u>); 8,15 (1H, с, 1-C<u>H</u>); 9,92 (1H, д, ^{3}J=7.04, C<u>H</u>O); 12,23 (1H, с, NH); Мас-спектр (EI), m/z (*I*, %): 259 $[M]^+$.

3,5-Диформіл-1,2,4,6,7,8-гексагідроциклопента[b]хінолін-9a-карбонітрил (2.16). При охолоджені льодом готують реактив Вільсмайєра-Хаака з 2,3 мл (0,03 моль) ДМФА та 0,92 (0,01) мл $POCl_3$. До отриманого реагенту додають 0,01моль сполуки **2.4a** та нагрівають при температурі масляної бані 100-110˚С впродовж 2 годин. Реакційну масу виливають на лід та нейтралізують водним розчином соди. Осад, що утворився, кристалізують із ацетонітрилу або спирту. Вихід 65%, $T_{пл}$= 110-115˚С, світло-коричнева речовина. ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 12.3 (1H, с, N<u>H</u>), 9.6 та 9.61 (2H, 2с, C<u>H</u>O), 6.3 (1H, с, C<u>H</u>), 1.5-2.8 (12H, м, 6C<u>H_2</u>)

3-(4'-Оксо-3',4',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопента[d]піримідин]-4a'(5'H)-іл)пропаннітрил (2.17). В колбі змішують 10мл i-PrOH, акрилонітрил (0,03моль), піримідин-4-он **2.4a** (0,01моль) та 5мл 2н

розчину i-PrONa в ізо-пропіловому спирті. Суміш нагрівають за температури 60˚С впродовж 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну масу виливають на лід, осад що утворився фільтрують, кристалізують із спирту або ацетонітрилу. Вихід 46 %, $T_{пл}$=160 ˚С, безбарвна речовина. ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 1,2-1,75 (10H, м, 5CH_2); 1,8 (2H, м, CH_2); 2,00 (2H, м, CH_2); 2,22 (2H, м, CH_2); 2,83 (4H, м, 2CH_2); 8,21 (1H, с, NH); Мас-спектр (FAB), m/z (I, %): 260 $[M+H]^+$.

Синтез сполук 2.15 та 2.18

При охолоджені льодом готують реактив Вільсмайєра-Хаака з 2,3 мл (0,03 моль) ДМФА та 0,92 (0,01) мл $POCl_3$. До отриманого реагенту додають 0,01моль сполуки **2.4a** або **2.17** та нагрівають за температури водяної бані 60-70˚С впродовж 2 годин. Реакційну масу виливають на лід та нейтралізують водним розчином соди. Осад, що утворився, кристалізують із ацетонітрилу.

(7'Z)-7'-(Гідроксиметилен)-1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопента[d]піримідин]-4'(3'H)-он (2.15). Вихід 66 %, $T_{пл}$= 235-237˚С, світло-коричнева речовина. ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 1,1-1,5 (4H, м, 2CH_2); 1,05-2,2 (10H, м, 5CH_2); 3, 9 (1H, т, CH); 8,47 (1H, с, NH); 8,71 (1H, с, C<u>H</u>OH); 9,51 (1H, с, O<u>H</u>); Мас-спектр (FAB), m/z (*I*, %): 235 $[M+H]^+$.

3-(2-Ціаноетил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1H-циклопента[b]хінолін-3-карбонітрил (2.18). Вихід 21 %, $T_{пл}$= 100-102˚С, світло-жовта речовина. ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 1,8-1,72 (4H, м, 2CH_2); 2,73-2,82 (8H, м, 4CH_2); 2,15-2,31 (4H, м, 2CH_2); 7,43 (1H, с, CH); Мас-спектр (EI), m/z (*I*, %): 251 $[M]^+$.

Загальна методика отримання сполук 2.19 a-c. В круглодонній колбі, змішують в 50 мл толуолу, 0,01моль відповідного піролопіримідин-4-ону та 0,04 моль $POCl_3$. Реакційну масу нагрівають впродовж трьох годин. Після охолодження декантують толуольний шар, а до осаду добавляють водний метанол, в результаті чого осад розчиняється. Після нейтралізації реакційної маси до pH = 9-10 випадає білий осад, який кристалізують з метанолу.

2,3,3-Триметил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1Н-піроло[3,4-b]хінолін-9-амін (2.19a). Вихід 67 %, $T_{пл}$= 155-157 ˚С, безбарвна речовина. ЯМР ^{1}Н, δ, м. д.: 5,43 (2Н, с, NH_2); 3,57 (2Н, с, CH_2); 2,61 (3Н, CH_3-N); 2,2-2,4 (4Н, м, $2CH_2$); 1,55-1,8 (4Н, м, $2CH_2$); 1,0 (6Н, с, $2CH_3$). Мас-спектр (FAB), m/z: 216 [M-NH_2]$^+$(100).

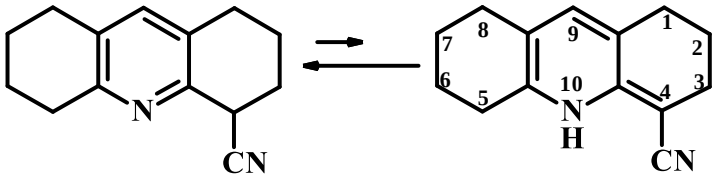
2,6,7,7-Тетраметил-6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-b]піридин-4-амін (2.19b). Вихід 60 %, $T_{пл}$= 158-160˚С, безбарвна речовина. ЯМР ^{1}Н, δ, м. д.: 5.52 (2Н, с, NH_2), 3,65 (2Н, с, $2CH_2$), 2,34 (3Н, с, CH_3-N), 1,97 (3Н, с, CH_3), 1,49 (3Н, с, CH_3), 1,15 (6Н,с, $2CH_3$). Мас-спектр (FAB), m/z: 206[M+H] $^+$ (100).

2,3,6,7,7-Пентаметил-6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-b]піридин-4-амін (2.19c). Вихід 45 %, $T_{пл}$= 170-172 ˚С, безбарвна речовина. ЯМР ^{1}Н, δ, м. д.: 5,56 (2Н, с, NH_2); 3,62 (2Н, с, $2CH_2$); 2,55 (3Н, с, CH_3-N); 1,49 (3Н, с, CH_3); 1,3 (6Н,с, $2CH_3$). Мас-спектр (FAB), m/z: 206[M+H] $^+$ (100).

РОЗДІЛ 3
РЕАКЦІЇ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ ПЕРЕГРУПУВАНЬ 5',6',7',8'-ТЕТРАГІДРО-1'Н-СПІРО[ЦИКЛОГЕКСАН-1,2'-ХІНАЗОЛІН]-4'(3'Н)-ОНУ

У попередніх розділах було розглянуто одностадійне перегрупування 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-она **1.3** у похідні ціаноктагідроакридинів **1.17** та **1.18** в умовах реакції Вільсмайєра (схема 1.12, с. 41) та знайдено умови реакції для селективного синтезу цих продуктів (розділ 2.1). Утворення карбонітрилу **1.17** двостадійним синтезом з простих та комерційно доступних речовин, карбаміду та циклогексанону, створило можливість дослідити його хімічні властивості. Дослідження цієї теми є перспективним в наш час, оскільки серед численних похідних акридину, які добре описані у літературі, є багато біологічно активних сполук, які проявляють фунгіцидну [73,74], антипаразитарну [75], антимікробну [76,77], протипухлинну [78,79], протизапальну та анальгетичну дії [80-82].

Попередніми дослідженнями [46] було показано, що карбонітрил **1.17** легко вступає у взаємодію з електрофільними реагентами формально по C(sp^3) гібридному атому 4-С. Висока реакційна здатність атома 4-С обумовлена таутомерією в будові нітрилу **1.17,** яка виникає за рахунок впливу електронегативного атому Нітрогену піридинового циклу на рухливість атому Гідрогену метинової групи. В результаті цієї таутомерії утворюється нуклеофільний єнаміний центр на атомі 4-С, здатний взаємодіяти з електрофільними реагентами (схема 3.1). Активація атома 4-С відбувається аналогічно α-піколінам, для яких також характерні реакції з електрофілами по атому Карбону метинової групи.

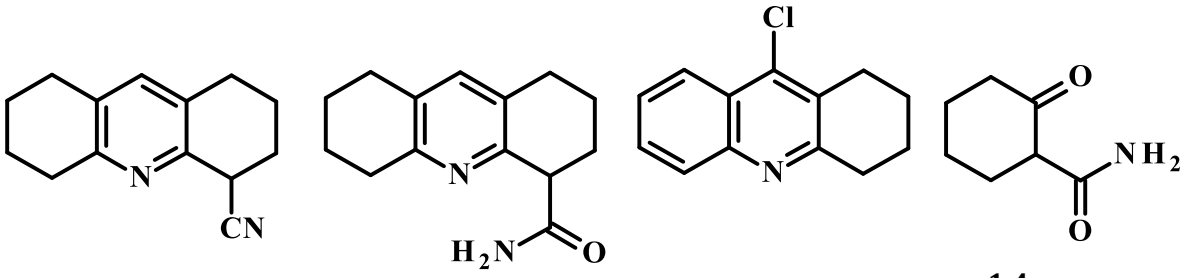


1.17 (3.1)

При аналізі даних ЯМР ^{1}H спектроскопії сполуки **1.17** сигнали протонів єнаміної таутомерної форми не було виявлено, що свідчить про дуже малу концентрацію єнамінного таутомера [46], але через його високу реакційну здатність реакція протікає досить швидко. Також цілком ймовірно, що така таутомерія може відбуватись під дією кислого середовища.

Аналогічну активність атому 4-С, характерну для нітрилу **1.17,** мають проявляти гідровані акридинові сполуки: **1.36** з амідною групою на нуклеофільному центрі та **3.1,** положення 4-С якого є незаміщеним. Вплив замісників на активному центрі цих сполук, здатний докорінно змінити будову продуктів отриманих в результаті взаємодії гідрованих акридинів **1.17**, **1.36**, **3.1** з електрофільними реагентами в кислому середовищі.

Продукт кислотного гідролізу 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону **1.3** - циклогексанон-2-карбоксамід **1.4,** також зацікавив нас у якості об'єкта досліджень, оскільки, на відміну від карбоксаміду **1.36,** для нього характерна кето-єнольна таутомерія, до того ж єнольна форма якого зафіксована за допомогою ЯМР ^{1}H спектроскопії (схема 3.2). Очікувалось, що реакція карбоксаміду **1.4** з солями арилдіазонію буде відбуватись з розкриттям циклогексанового циклу та утворенням поліфункціональних гідразонів.



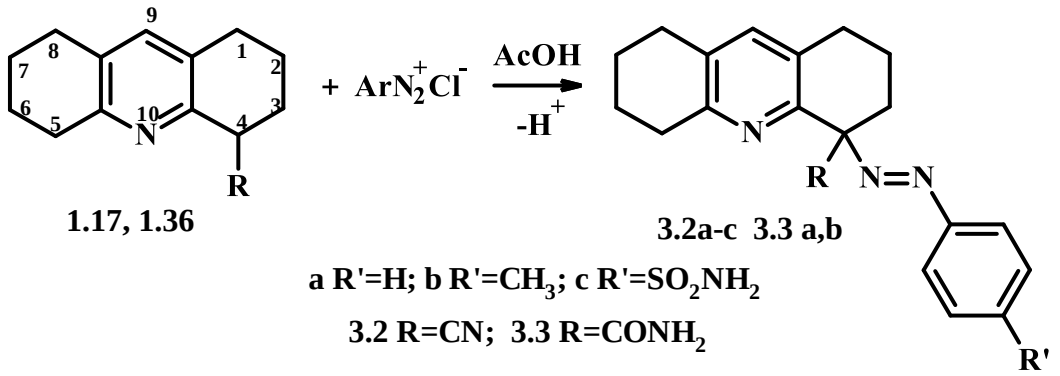
1.17 **1.36** **3.1** **1.4** (3.2)

3.1 Взаємодія солей арилдіазонію з гідрованими акридинами та циклогексанон-2-карбоксамідом.

Хімія гідразонів викликає особливий інтерес завдяки біологічній активності сполук даного класу [83-85], а наявність декількох реакційних центрів дозволяє широко використовувати їх у синтезі гетероциклічних систем [86-88]. Також потенційна можливість E/Z-ізомеризації по подвійному зв'язку C=N в арилгідразонах визначає перспективи створення на їх основі сенсорних матеріалів та молекулярних пристроїв [89]. Незгасаючий інтерес до даної класу сполук викликаний можливістю синтезу на їх основі похідних індолу.

Взаємодія солей діазонію зі сполуками, що містять рухливий метиленовий атом Гідрогену, зазвичай проводиться в протонному розчиннику у нейтральному або слаболужному середовищі [90-94]. У випадку β-дикарбонільних сполук у присутності основ (реакція Яппа-Клінгемана) реакція відбувається з відщепленням однієї карбонільної групи та утворенням гідразонів [95].

В нашій роботі реакцію октагідроакридин-4-карбонітрилу **1.17** або октагідроакридин-4-карбоксаміду **1.36** з солями арилдіазонію було проведено у кислому середовищі в суміші оцтової та хлоридної кислот з утворенням азосполук **3.2a-c** та **3.3a,b** (схема 3.3) і, як буде показано далі, з утворенням гідразонів в залежності від умов проведення реакції .



(3.3)

Будову сполук **3.2a-c** та **3.3a,b** було підтверджено на основі аналізу комплексу спектральних даних. Порівнюючи дані ЯМР ^{1}H спектроскопії отриманих азосполук **3.2a-c**, **3.3a,b** з даними вихідних сполук **1.17** та **1.36**, спостерігається зникнення сигналу протону (4H), хімічний зсув якого відповідав 3,6 м.д. (1H, т, CH). Відсутність сигналу протону (4H) в спектрах азосполук **3.2a-c**, **3.3a,b** вказує на заміщення Гідрогену у вихідних гідрованих акридинах катіоном діазонію. Сигнали протонів октагідроакридинового фрагменту в азосполуках **3.2a-c**, **3.3a,b** співпадають з сигналами відповідних протонів в будові вихідних сполук, сигнал протону піридинового циклу знаходиться при 7.19 м.д, а також в області слабкого поля спостерігаються сигнали 14 аліфатичних протонів у вигляді мультиплетів (рис. 3.1) [40].

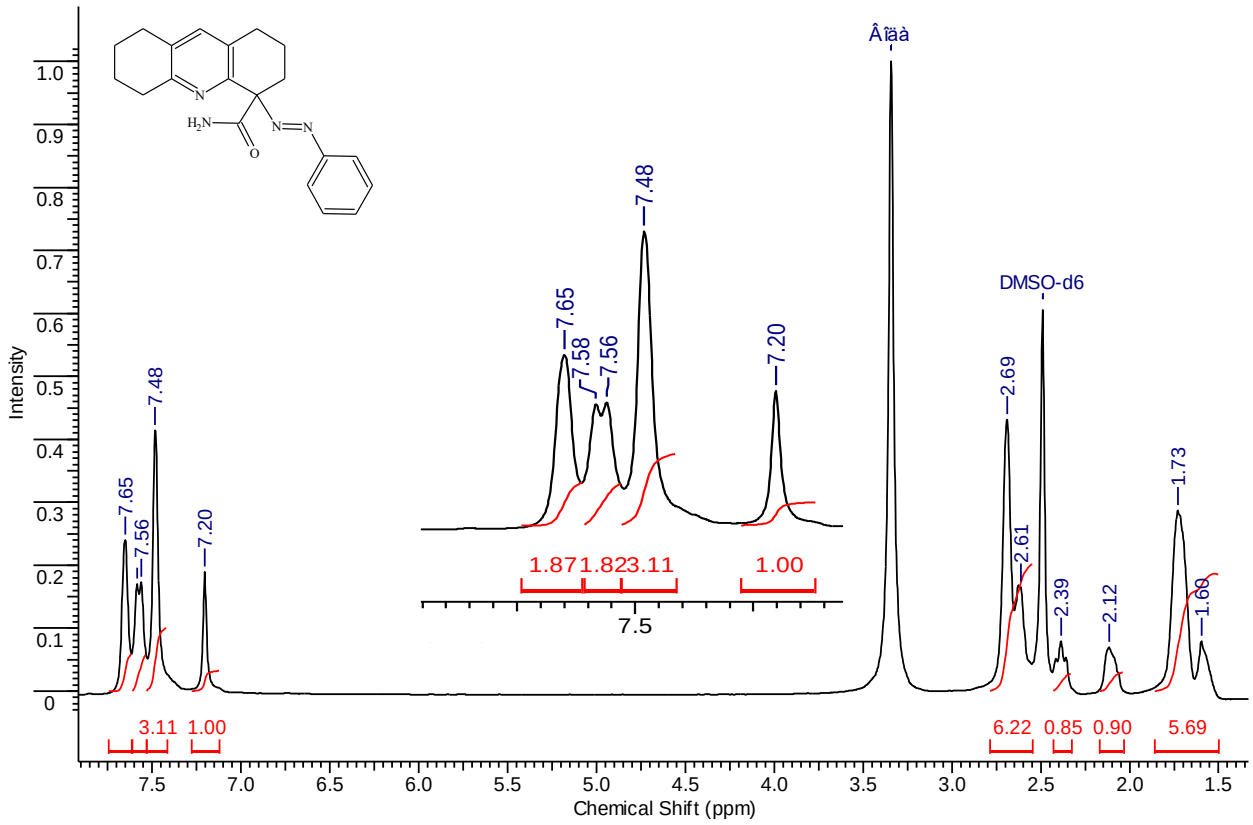


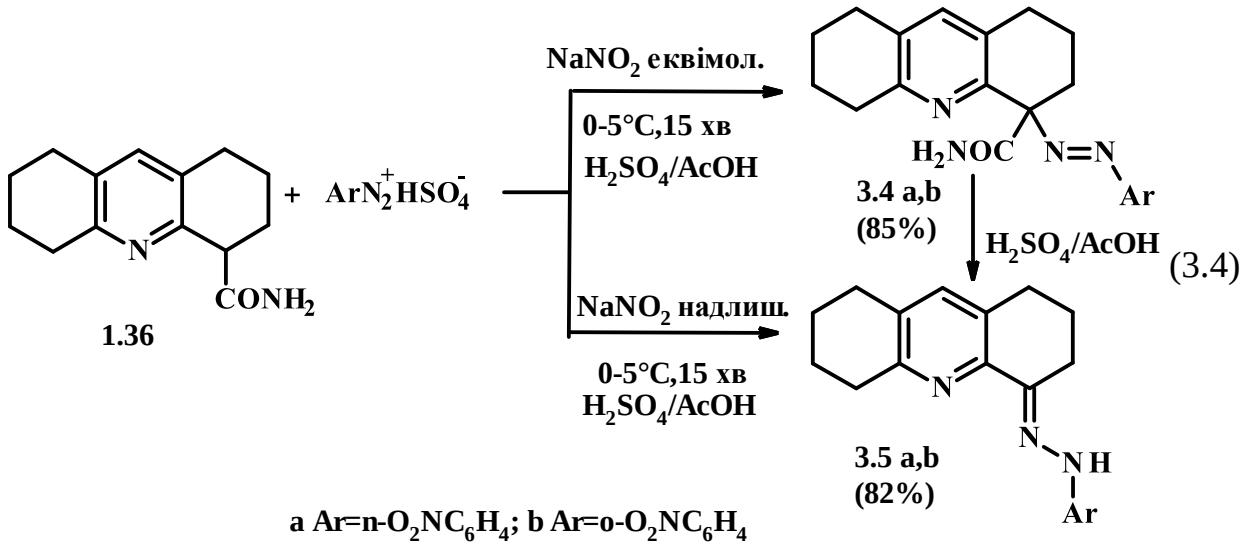
Рисунок 3.1-Спектр ЯМР ^{1}H (Varian VXR – 400, DMSO-d_6) сполуки **3.3 a**

Необхідно зазначити, що у випадку карбоксаміду **1.36** при використанні надлишку нітриту натрію в хлоридній кислоті відщеплення

амідної групи за методом Яппа-Клінгемана не відбувалось, а спостерігалось лише зменшення виходу азосполуки.

Діазотування слабоосновних нітроанілінів потребує збільшення кислотності середовища, тому реакцію карбоксаміду **1.36** з активованими солями діазонію проводили в концентрованій сульфатній кислоті. В залежності від використаної кількості нітриту натрію спостерігалось утворення різних продуктів. Застосування еквімольного співвідношення карбоксаміду **1.36** та нітриту натрію приводить до утворення азосполуки **3.4a,b**, тоді як надлишок нітрозуючого агенту приводить до утворення гідразонів **3.5a,b**. Очевидно, що в останньому випадку після утворення проміжної азосполуки відбувається гідроліз амідної групи до карбоксильної під дією надлишку нітриту натрію в сульфатній кислоті по методу Буво [96]. Продовженням реакції є класичне відщеплення карбоксильної групи за механізмом Яппа-Клінгемана, в результаті якого утворились гідразони **3.5a,b**.

Цікаво, що при обробці концентрованою сульфатною кислотою азосполук **3.4a,b** в оцтовій кислоті було отримано гідразони **3.5a,b** (схема 3.4). Полегшення проходження гідролізу амідної групи в азосполуках, на нашу думку, обумовлено тим, що вона знаходиться поряд з двома атомами Нітрогену піридинового циклу та діазогрупи.



(3.4)

Сполуки **3.5a,b,** згідно даних спектрів ЯМР ^{1}H, представлені одним *E* -ізомером, на що вказують хімічні зсуви сигналів протонів NH-групи при 10,77 м.д. для **3.5a** та 10, 18 м.д. для **3.5b,** відповідно. Це свідчить про відсутність характерного для *Z*-ізомеру водневого зв'язку атому Гідрогену гідразоної групи з атомом Нітрогену піридинового циклу, за наявності якого мало б спостерігатися зміщення сигналів протонів NH-групи в бік слабкого поля [97] (рис.3.2).

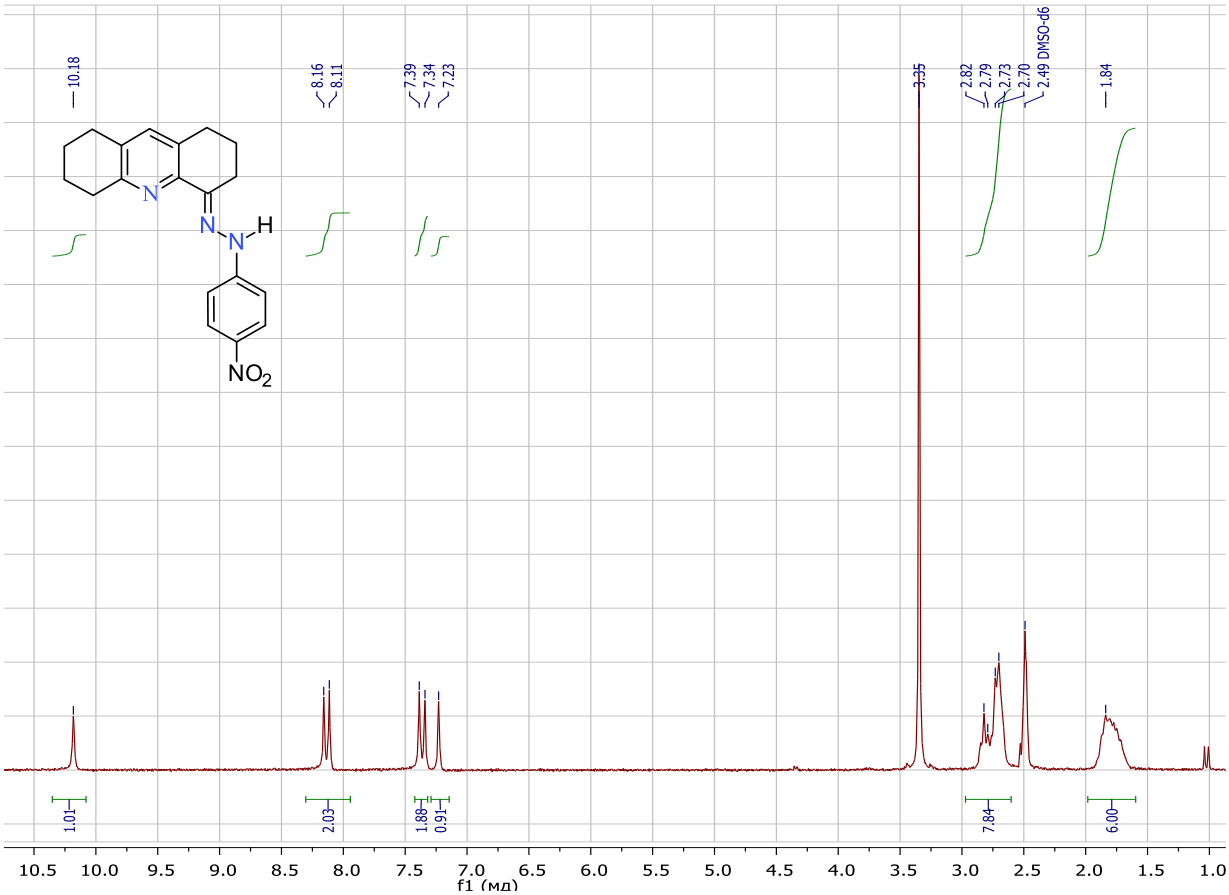


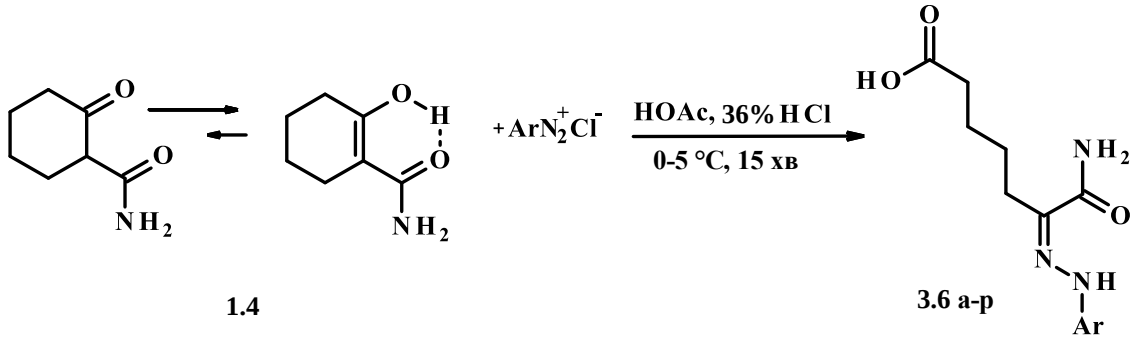
Рисунок 3.2-Спектр ЯМР ^{1}H спектр (Varian VXR – 400, ДМСО-d_6) сполуки **3.5b**

Особливості взаємодії карбоксаміду **1.36** в умовах азосполучення з солями арилдіазонію зацікавили нас, оскільки в залежності від умов проведення реакції відбувалось утворення азосполук або гідразонів. Тому для продовження дослідження впливу будови вихідного карбоксаміду на

утворення кінцевого продукту в умовах азосполучення при використанні різного співвідношення нітрозуючого агенту та хлоридної чи сульфатної кислот, нами було обрано циклогексанон-2-карбоксамід **1.4.** Відомо, що серед сполук, що містять в будові гідразоновий фрагмент, є велике число біологічно активних сполук, які знайшли застосування як прититуберкульозні [98], протипухлинні [99], антимікробні препарати та препарати іншої фізіологічної дії [100–105], тому синтез сполук даного класу є дуже перспективною та актуальною темою.

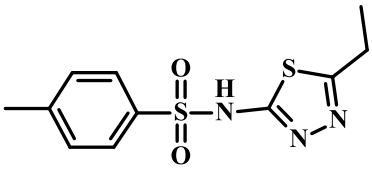
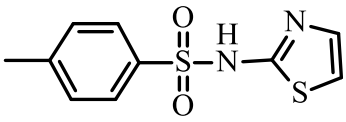
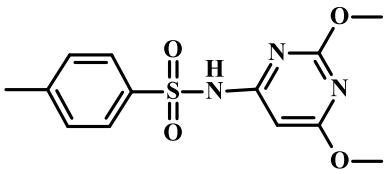
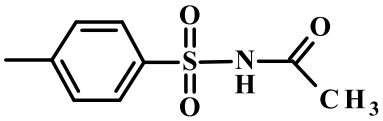
В літературі описано розкриття циклу естеру циклогексанон-2-карбонової кислоти в умовах реакції азосполучення з різними солями арилдіазонію та утворенням відповідних арилгідразонів, які проявляють значну фармакологічну активність [95, 100–105]. Дані про взаємодію циклогексанон-2-карбоксаміду **1.4** с солями арилдіазонію відсутні.

Сполуку **1.4** отримано кислотним гідролізом доступного спірану **1.3** [12]. Молекула карбоксаміду **1.4** за даними ЯМР ^{1}H переважно знаходиться в єнольній формі. Дана структура, аналогічно вище розглянутому карбоксаміду **1.36**, містить активовану метинову групу з амідним замісником. За рахунок кето-єнольної таутомерії стало можливим провести реакцію з широким набором солей арилдіазонію в суміші хлоридної та оцтової кислот, в результаті було отримано продукти розкриття циклу - поліфункціональні N-арилгідразони **3.6 а-р** (схема3.5)

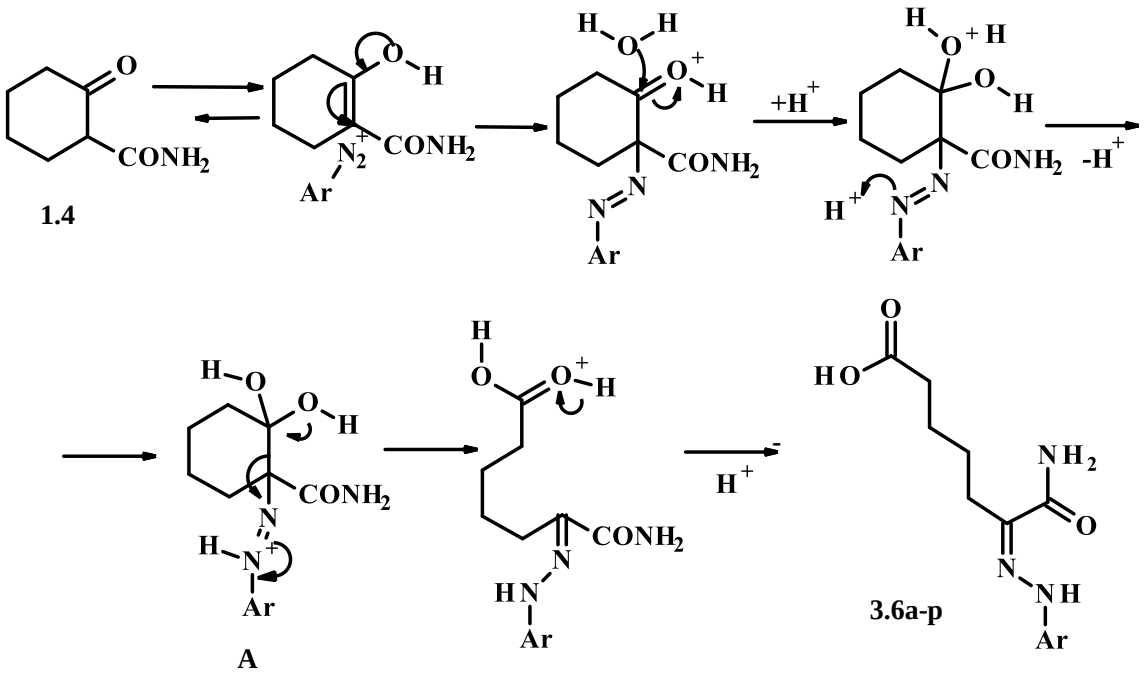


(3.5)

a Ar=4-MeC_6H_4; **b** Ar=4-ClC_6H_4; **c** Ar=Ph; **d** Ar=2-$NO_2C_6H_4$; **e** Ar=3-$NO_2C_6H_4$; **f** Ar=2-Me-5-$NO_2C_6H_3$; **g** Ar=4-$NO_2C_6H_4$; **h** Ar=4-BrC_6H_4; **i** Ar=2-Br-$NO_2C_6H_3$; **j** Ar=2-Cl-4-$NO_2C_6H_3$; **k** Ar=3-NO_2-4-$OMeC_6H_3$; **l** Ar=4-$SO_2NH_2C_6H_4$;

m Ar=  ; **n** Ar=  ; **o** Ar=  ; **p** Ar=  .

Дана реакція (схема3.5) є окремим випадком реакції Яппа-Клінгемана. На першій стадії в результаті атаки діазоній катіоном нуклеофільного центру на атомі Карбону (схема 3.6) утворюється проміжна азосполука. Далі проходить приєднання молекули води по електронодефіцитному атому Карбону карбонільної групи з утворенням нестійкого проміжного інтермедіату А (схема 3.6), стабілізація якого відбувається не за рахунок відщеплення амідної групи, а шляхом розкриття ендоциклічного зв'язку С-С циклогексенового циклу. Встановлено, що розкриття циклу відбувається незалежно від природи замісників в ароматичному циклі, реакцію проводили з активованими та неактивованими солями арилдіазонію. Кількість кислоти та нітриту натрію впливає лише на вихід продуктів **3.6 а-р**. Найкращі виходи гідразонів **3.6 а-р (**до 95%) отримано при використанні стехіометричної кількості реагентів у багатократному надлишку мінеральної та оцтової кислот.



(3.6)

Будову синтезованих сполук **3.6a-p** встановлено на основі аналізу даних спектрів ЯМР ^{1}H, ^{13}C и мас-спектрів. Дані ЯМР ^{1}H спектрів свідчать, що положення хімічного зсуву сигналу протону NH-групи в області 12-13 м.д. є характерним для *Z*-ізомерів в результаті утворення водневого зв'язку (рис. 3.3). У випадку *E*-ізомерів сигнал протону NH-групи становить 10-11 м.д., як показано на рис. 3.5 [105].

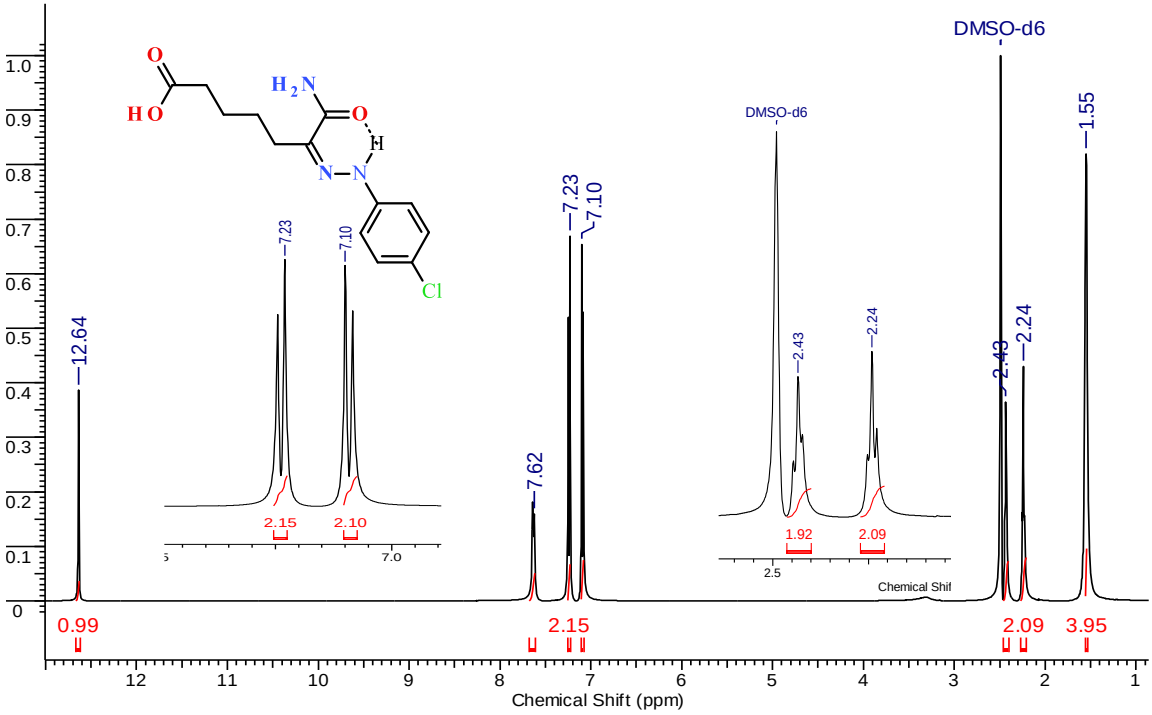


Рисунок 3.3 - Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d$_6$, 400 МГц) (6*Z*)-7-аміно-6-[(4-хлорофеніл)гідразоно]-7-оксогептанової кислоти (**3.6b**)

В спектрі ЯМР ^{1}H сполуки **3.6b** спостерігаються: сигнал у вигляді синглету, що відповідає протону групи N<u>H</u> гідразонного фрагменту - 12,6 м.д, сигнали протонів групи CON<u>H</u>$_2$ знаходяться при 7,6 м.д, а також сигнали ароматичних протонів у вигляді АВ системи спостерігаються в області 7,1 та 7,2 м.д. (4C<u>H</u>) та в області сильного поля знаходяться мультиплети аліфатичних протонів 1,5-2,4 м.д. (4C<u>H</u>$_2$).

Аналіз даних спектру ЯМР ^{13}C сполуки **3.6b** також підтверджує її структуру (рис. 3.4). Два характерних сигнали атомів Карбону, які знаходяться в області слабкого поля, належать карбоксильній та амідній групам і резонують в інтервалах 175-180 м.д. (C, COOH) та 166-169 м.д. (C, CONH$_2$), відповідно. В області сильного поля присутні сигнали аліфатичних атомів Карбону при 24, 26, 32, 34 м.д. (4C, 4CH$_2$).

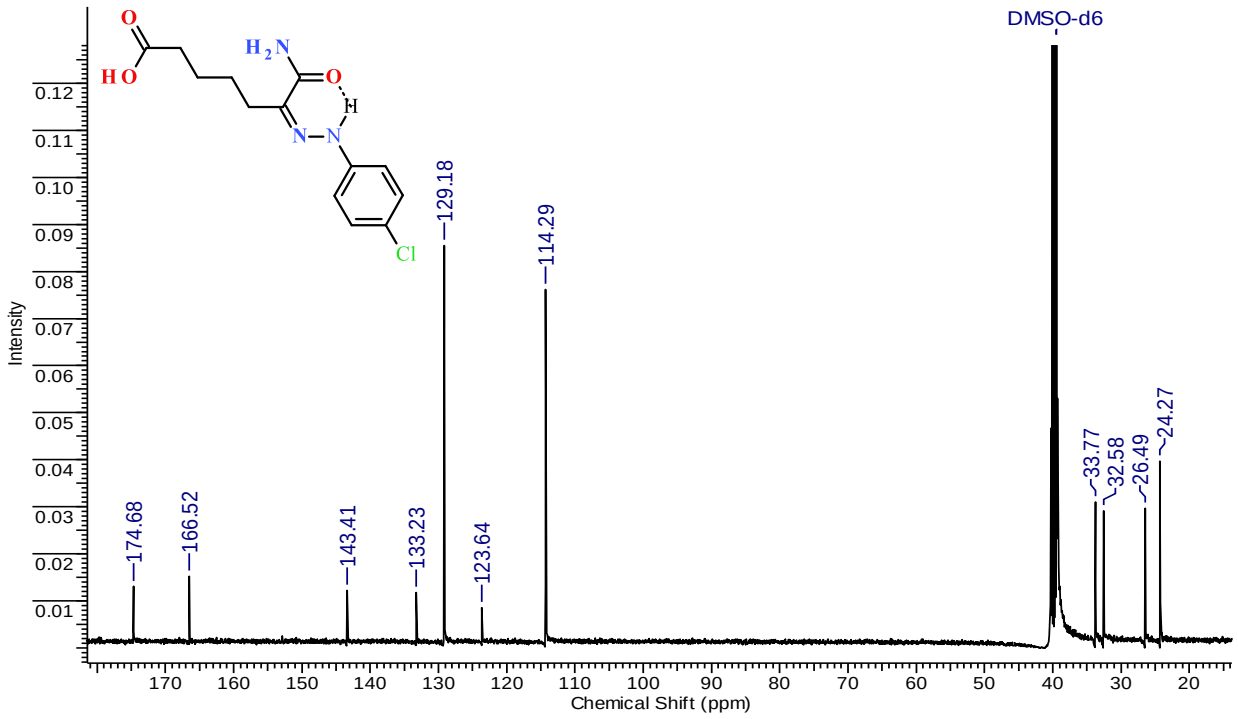


Рисунок 3.4 Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d$_6$/CCl$_4$, 100 МГц) (*Z* 6)-7-аміно-6-[(4-хлорофеніл) гідразоно]-7-оксогептанової кислоти (**3.6b**)

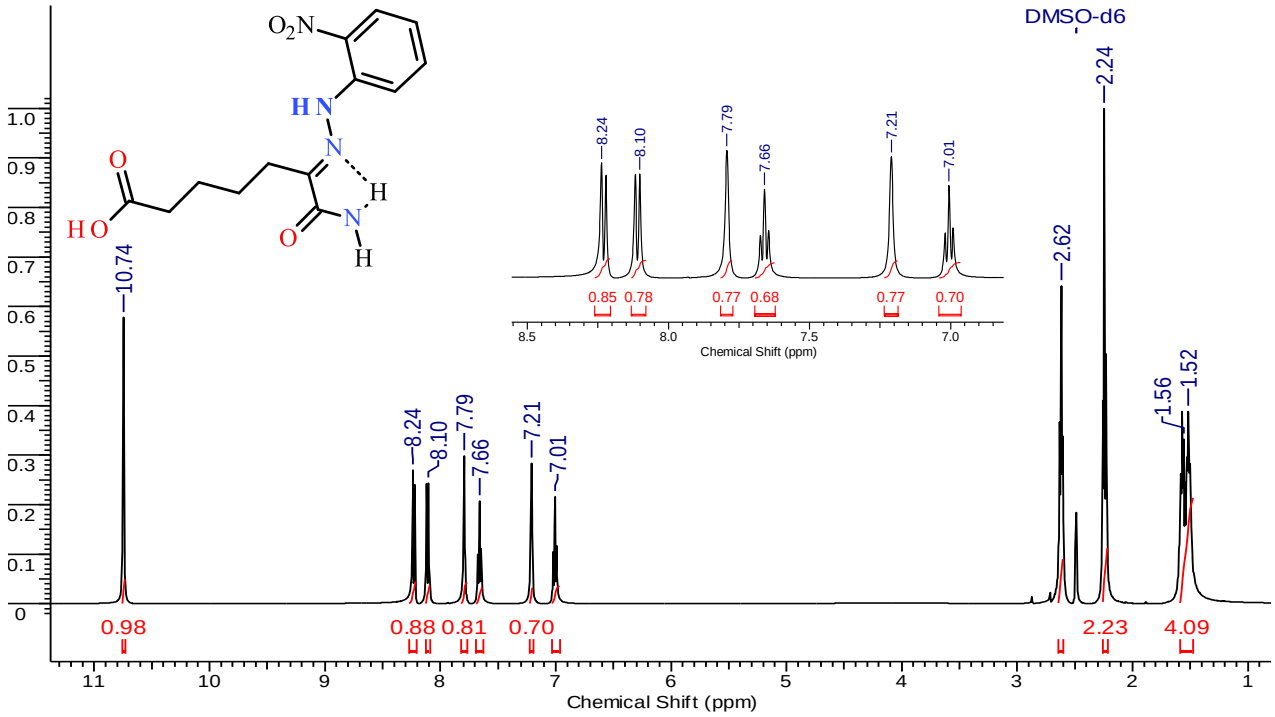
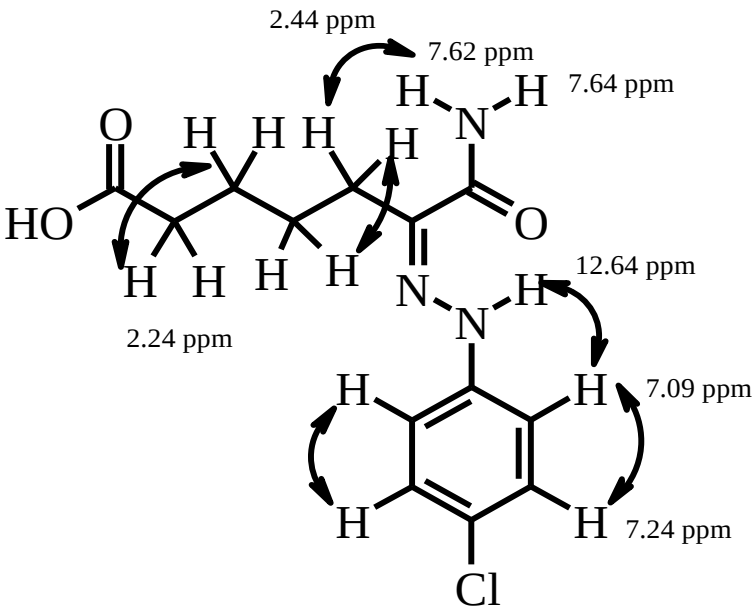


Рисунок 3.5 - Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d$_6$, 400 МГц) (6*E*)-7-аміно-6-[(2-нітрофеніл)гідразоно]-7-оксогептанової кислоти **3.6d**

Для додаткового підтвердження конфігурації гідразонів **3.6b** та **3.6e** були виміряні спектри NOESY гомоядерної кореляції гідразонів, представлені на рисунках 3.6 і 3.7, відповідно.



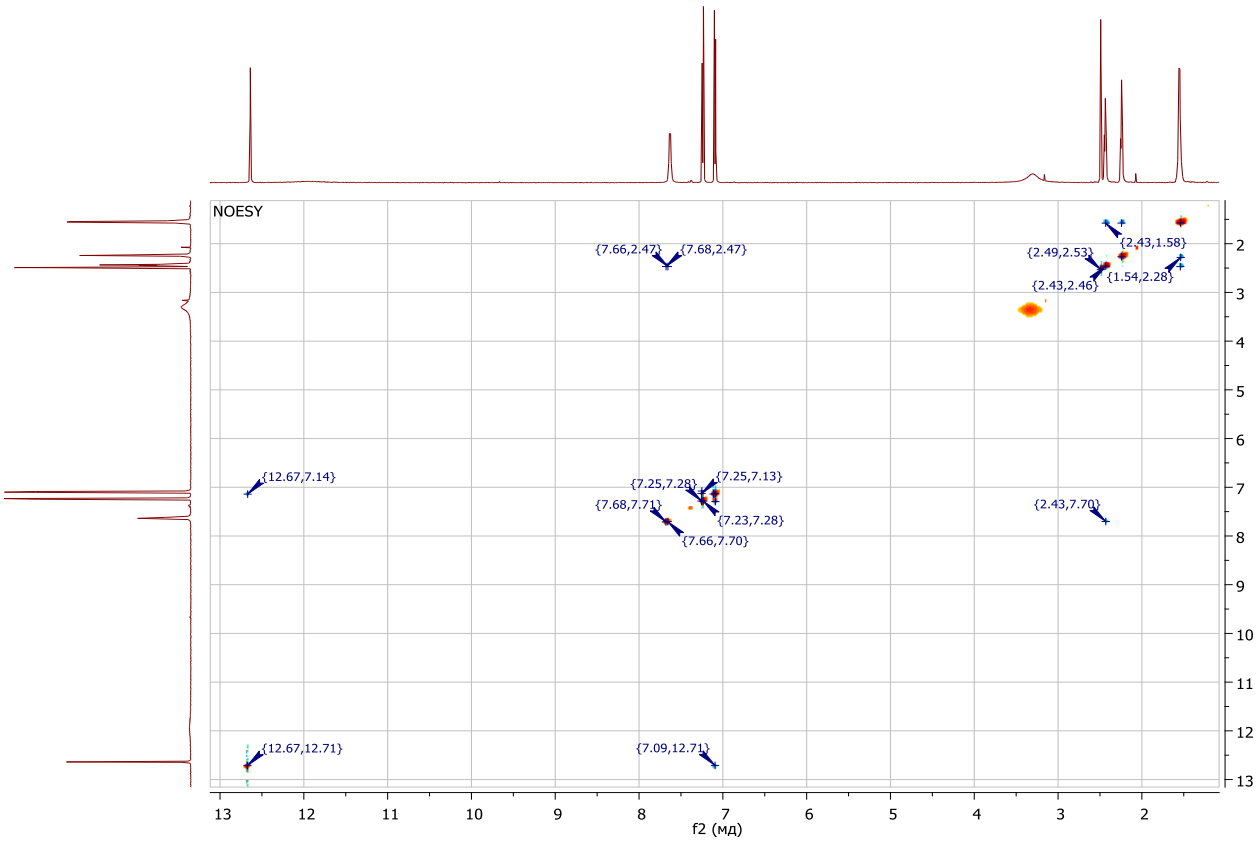
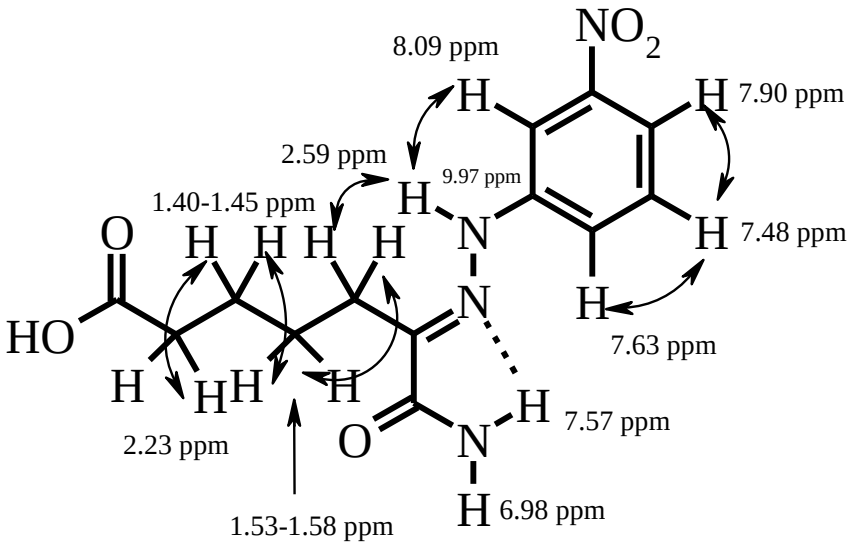


Рисунок 3.6 -Спектр NOESY гомоядерної кореляції ^{1}H-^{1}H сполуки **3.6b**

Згідно аналізу кореляційних даних спектра NOESY арилгідразону **3.6b** було встановлено, що сполука знаходиться в розчині ДМСО у вигляді *Z*-ізомера. Наявність крос-піка між протонами амідної групи (7.62 і 7.64 м. д.) і протонами метиленової групи С-5 (2.44 м.д.) вказує на просторову наближеність цих групп, что наряду з сигналом протона гідразонового фрагмента в області слабого поля, вказує на утворення *Z*-ізомера (рис.3.6).



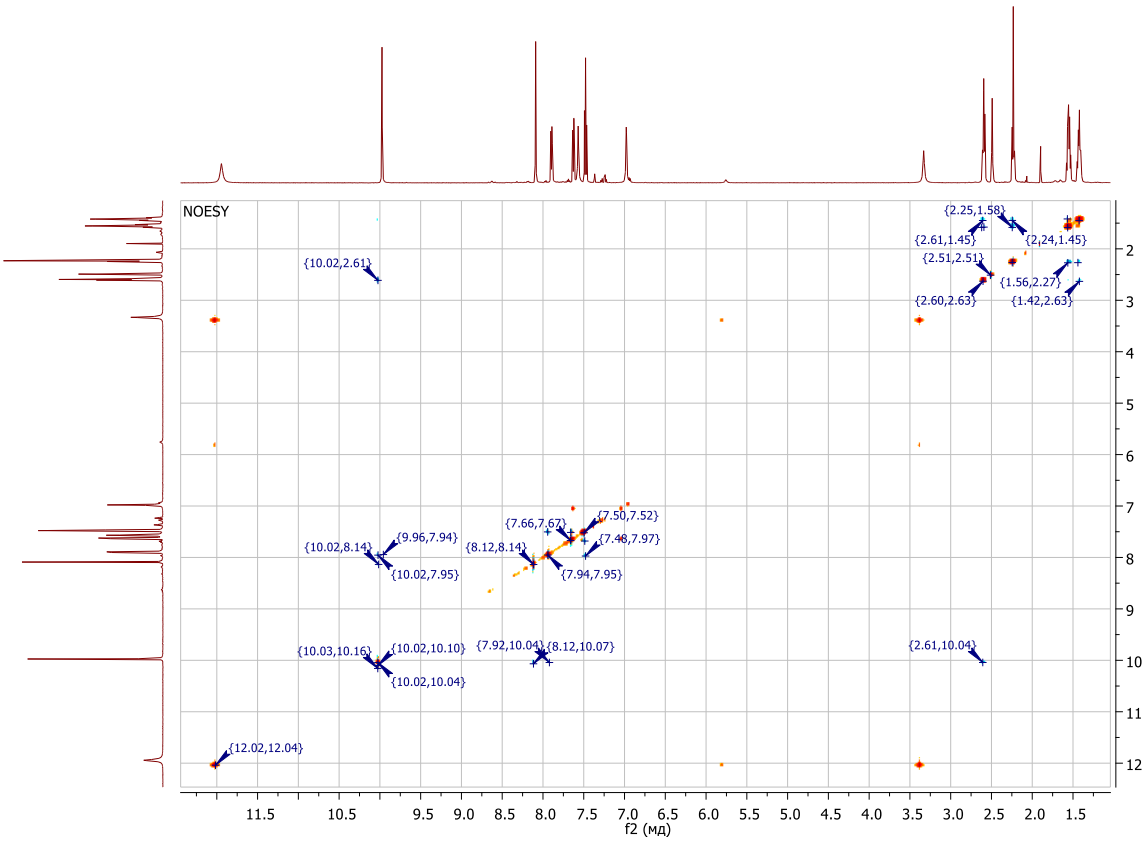


Рисунок 3.7 -Спектр NOESY гомоядерної кореляції ^{1}H-^{1}H сполуки **3.6e**

Характеристичним сигналом в спектрі NOESY сполуки **3.6e** є крос-пік між сигналом атома Гідрогену гідразонового фрагменту (9.97 м. д.) і атомом Гідрогену CH_2-групи С-5 (2.59 м. д.), що є можливим лише у випадку утворення *E*-ізомеру (рис.3.7).

При аналізі даних ЯМР ^{1}H спектроскопії гідразонів **3.6 a-p** нашу увагу привернув той факт, що в спектрах спостерігаються сигнали протонів характерні лише для E- або Z- ізомерів. Причин для такої стереоселективності немає, оскільки сполуки відрізняються одна від одної лише замісниками в ароматичному циклі. Тому ми припустили, що утворення гідразонів певної конфігурації відбувається шляхом інверсії зв'язку C-N в гідразоновому фрагменті на стадії вимірювання спектрів. Підтвердженням нашого припущення є літературні [106], згідно яких сильно полянний розчинник, як ДМСО-d_6, в якому ведеться вимірювання спектрів ЯМР ^{1}H, може впливати на співвідношення між E-/Z-ізомерами. З метою усунення впливу розчинника на отримані спектральні дані, ДМСО-d_6 було

замінено на дейтерохлороформ, в результаті чого у спектрах ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) спостерігалось подвоєння сигналів протонів, що свідчить про існування гідразонів **3.6 a-p** у вигляді суміші двох ізомерів в досліджуваному зразку.

На базі Інституту молекулярної біології та медицини під керівництвом проф. Ярмолюка С.М. в результаті досліджень зразків **3.6b,h,** виявлено біологічну активність з високими показниками. Отримані результати знаходяться на стадії патентування.

Експериментальна частина до розділу 3.1

Спектри ^{1}H ЯМР і ^{13}C ЯМР виміряні на приладі Bruker Avance II 400 (400,13 МГц і 100,62 МГц для 1H і ^{13}C відповідно) або Bruker Avance 600 (600,13 МГц і 150,91 МГц для ^{1}H і ^{13} C, відповідно) в ДМСО-d_6 (сполук **3.2a-c, 3.3a,b, 3.4a,b, 3.5a,b, 3.6h–p**) ДМСО-d_6–CF_3CO_2D, 10:1 (спектр ЯМР ^{13}C сполуки **3.5a**) або ДМСО-d_6–CCl_4, 10:1 (сполуки **3.6a**), а также на спектрометре Bruker Avance 600 (600 і 150 МГц соответственно) в ДМСО-d6 (соединения **3.6b–g**); Me_4Si як внутрішній стандарт. Спектри ІЧ реєстрували в KBr з використанням спектрометра Spectrum one (PerkinElmer) FTIR. Спектри FAB реєстрували на спектрометрі VG7070. Десорбція іонів з розчину зразків в метанітробензіловому спирті була реалізована променем атомів аргону з енергією 8 кеВ. Елементний аналіз виконано на приладі LECO CHNS-900. Точки плавлення визначали з використанням приладу Electrothermal 9100 Digital Plating Point.

Загальна методика отримання сполук 3.2a-c та **3.3a,b** та**:** Ариламін (0.01 моль) додають до суміші води (5 мл) та концентрованої HCl (10мл), після чого присипають сухий $NaNO_2$ 0.69г (0.01моль) при охолодженні та інтенсивному перемішуванні. Попередньо розчинені в оцтовій кислоті карбонітрил **1.17** або карбоксамід **1.36** (0.01моль) повільно прикапують до розчину приготованної солі діазонію. Реакційну масу перемішують 15 хв і нейтралізують до pH=7 водним розчином соди. Осад фільтрують та очищують кристалізацією з водного MeOH.

4-[(E)-Фенілдіазеніл]-2,3,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил (3.2a). Вихід 63%, жовтий порошок, $T_{пл.}$=127-129 ºC (MeOH). ЯМР^{1}H, δ, м. д (J, Гц): 1.6–1.7 (4H, м, 6,7-2CH_2); 1.94 (1H, 3-CH_2); 2.21 (1H, 3-CH_2); 2.93 (2H, т, 5- CH_2); 2.73 (4H, м, 1,2-2CH_2); 2.4 (2H, м, 8-CH_2); 7.42 (1H, с, 9-CH); 7.56 (3H, 4,3,5-Ar); 7.69 (2H, д, ^{3}J=7.9, 2,6-Ar). Мас-спектр, m/z (I,%): 317 $[M+H]^+$ (18).

4-[(E)-(4-Метилфеніл)диазеніл]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил (3.2b). Вихід 72%, жовтий порошок, $T_{пл.}$=130-132ºC (MeOH). ЯМР^{1}H, δ, м. д (J, Гц): 1.6–1.8 (6H, м, 6,7,8-3CH_2); 1.96 (1H, 3-CH_2); 2.20 (1H, 3-CH_2); 2.94 (2H, т, ^{3}J=7.4, 5- CH_2); 2.74 (4H, м, 1,2-2CH_2); 7.43 (1H, с, 9-CH); 2.51 (1H, с, CH_3); 7.37 (2H, д, ^{3}J=8.4, 3,5-Ar); 7.61 (2H, д, ^{3}J=7.8, 2,6-Ar). Мас-спектр, m/z (I,%): 331 $[M+H]^+$ (13).

4-[(E)-(4-Ціано-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-іл)диазеніл]бензен сульфамід (3.2c). Вихід 82%, світло-жовта кристалічна речовина, $T_{пл.}$=176-178ºC (MeOH). ЯМР^{1}H, δ, м. д (J, Гц): 1.65–1.75 (6H, м, 6,7,8-3CH_2); 1.47 (1H, 3-CH_2); 1.69 (1H, 3-CH_2); 2.95 (2H, м, 5- CH_2); 25.74 (4H, м, 1,2-2CH_2); 7.44 (1H, с, 9-CH); 7.55 (2H, с, NH_2); 7.88 (2H, д, ^{3}J=8.4, 2,6-Ar); 7.96 (2H, д, ^{3}J=8.06, 3,5-Ar). Мас-спектр, m/z (I,%): 395 $[M]^+$ (13).

4-[(E)-Фенілдіазеніл]-2,3,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксамід (3.3a). Вихід 70%, жовтий порошок, $T_{пл.}$=140-142 ºC (MeOH). ЯМР ^{1}H, δ, м. д: 1.5–1.8 (6H, м, 6,7,8-3CH_2); 2.12 (1H, 3-CH_2); 2.39 (1H, 3-CH_2); 2.61 (2H, т, 5-CH_2); 2.69 (4H, м, 1,2-2CH_2); 7.2 (1H, с, CH); 7.48 (2H, с, NH_2);7.5 (1H, 4-Ar); 7.56 (2H, д, 3,5-Ar); 7.65 (2H, д, 2,6-Ar). Мас-спектр, m/z (I,%): 335 $[M+H]^+$ (40).

4-[(E)-(4-Метилфеніл)діазеніл]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксамід (3.3b). Вихід 59%, жовтий порошок, $T_{пл.}$=155ºC (MeOH). ЯМР^{1}H, δ, м. д.: 1,57 (1H, 3-CH_2); 1.6–1.8 (6H, м, 6,7,8-CH_2); 2.09 (1H, 3-CH_2); 2.34 (1H, с, CH_3); 2.61 (2H, т, 5- CH_2); 2.65-2.75 (4H, м, 1,2-2CH_2); 7.2 (1H, с, CH); 7.29 (2H, д, 2,6-Ar); 7.57 (2H, д, 3,5-Ar); 7.55 (2H, с, NH_2). Мас-спектр, m/z (I,%): 349 $[M+H]^+$ (22).

Загальна методика синтезу сполук 3.4a,b: При механічному перемішуванні та охолоджені льодом до 5.32 мл (0.1 моль) 96% H_2SO_4 додають 0.69г (0.01 моль) сухого $NaNO_2$ і 1.38 г (0.01 моль) нітроаніліну в 30мл AcOH, суміш перемішують впродовж 10 хвилин. До утвореної солі діазонію при кімнатній температурі додають розчин 2.12г (0.01 моль) карбоксаміду **1.36** в 15 мл AcOH. Суміш перемішують впродовж 15 хвилин, виливають на лід та нейтралізують 1н раствором K_2CO_3 до pH 8–9. Осад, що утворився кристалізують.

4-[(E)-(4-Нітрофеніл)діазеніл]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксамід (3.4a). Вихід 3.22 г, (85%), жовтий порошок, $T_{пл}$=170-171ºC (MeOH). ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (J, Гц): 1.69–1.73 (6H, м, 6,7,8-CH_2), 2.16-2.23 (2H, м, 5-CH_2), 2.60–2.70 (6H, м, 1,2,3-CH_2), 7.22 (1H, с, H-9), 7.61 (2H, уш. с, NH_2), 7.87 (2H, д, ^{3}J=8.7, H-2,6 Ar), 8.31 (2H, д, ^{3}J=8.3, H-3,5 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 174.6 ($CONH_2$), 154.2, 151.1, 146.0, 144.2 (C-9), 137.0, 134.0, 131.3, 130.8, 124.1, 119.3, 82.1 (C-4), 32.0, 31.3, 28.1, 27.9, 23.1, 22.6, 17.9. ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 3429 (NH_2), 2926–2854 (-$(CH_2)_n$-), 1481 (-N=N-), 1595 (асим. NO_2), 1348 (сим. NO_2). Мас-спектр, m/z (I, %): 380 $[M+H]^+$ (40). Знайдено, %: C 63.49; H 5.42; N 18.62. $C_{20}H_{21}N_5O_3$. Вирахувано, %: C 63.31; H 5.58; N 18.46.

4-[(E)-(2-Нітрофеніл)діазеніл]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксамід (3.4b). Вихід 3.1 г, (82%), помаранчевий порошок, $T_{пл}$=135-137ºC (MeOH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (J, Гц): 1.69–1.73 (6H, м, 6,7,8-CH_2), 2.22-2.26 (2H, м, 5-CH_2), 2.66–2.70 (6H, м, 1,2,3-CH_2), 7.18 (1H, с, H-9), 7.52 (1H, с,) і 7.62 (1H, с, $CONH_2$), 7.52–7.54 (1H, м, H Ar), 7.69 (1H, т, ^{3}J=8.3, H Ar), 7.78 (1H, т, ^{3}J=8.3, H Ar), 8.02 (1H, д, ^{3}J=8.3, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м. д.: 172.7 ($CONH_2$), 154.3, 154.0, 151.1, 148.2 (C-9), 136.9, 131.1, 130.6, 124.6, 123.2, 81.6 (C-4), 31.6, 31.1 (8-CH_2), 27.6 (3-CH_2), 27.5, 22.6, 22.1, 17.3. ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 3414 (NH_2), 2937-2856 (-$(CH_2)_n$-), 1677 (CO), 1453 (-N=N-), 1530 (асим NO_2), 1348 (сим. NO_2). Мас-спектр, m/z (I, %): 380 $[M+H]^+$ (30); Знайдено, %: C 63.22; H 5.66; N 18.59. $C_{20}H_{21}N_5O_3$. Вирахувано, %: C 63.31; H 5.58; N 18.46.

Загальна методика отримання сполук 3.5a,b:

Спосіб А. При механічному перемішуванні та охолоджені льодом до 5,32 мл (0.1 моль) 96% H_2SO_4 додають 2.76 г (0.04 моль) сухого $NaNO_2$ і 1.38 г (0.01 моль) нітроаніліну в 30 мл AcOH, суміш перемішують впродовж 10 хвилин. До утвореної солі діазонію при кімнатній температурі додають розчин 2.12г (0.01 моль) карбоксаміду **1.36** в 15 мл AcOH. Суміш перемішують впродовж 15 хвилин, виливають на лід та нейтралізують 1н раствором K_2CO_3 до pH 8–9. Осад, що утворився, кристалізують.

Спосіб Б При механічному перемішувані на льодяній бані до 15 мл 96% сульфатної кислоти додають через крапельну воронку розчин 3.79 г (0.01 моль) азосполуки **3.4a,b** в 15 мл оцтової кислоти. Суміш перемішують 15 хв, додають 50 мл води і нейтралізують 2н розчином поташу до pH=8-9. Осад, що утворився, кристалізують.

(4-Нітрофеніл)гідразон(4*E*)-2,3,5,6,7,8-гексагідроакридин-4(1*H*)-ону (3.5a). Вихід 1г (30%), помаранчевий порошок, $T_{пл}$=280-282°C (розкл.), (ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (J, Гц): 1.79–1.92 (8H, м), 2.80–2.82 (6H, м, 7CH_2), 7.56 (2H, д, ^{3}J=9.1, H-2,6 Ar), 7.74 (1H, с, ^{3}J=9.1, H-9), 8.15 (2H, д, ^{3}J=9.1, H-3,5 Ar), 10.48 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 152.4; 150.2; 143.4 (C=N); 141.6; 140.7; 139.5; 133.9; 133.5; 125.4; 113.1; 29.3 (5-CH_2); 27.3 (1-CH_2); 27.1 (8-CH_2); 25.4 (3-CH_2); 21.5 (2-CH_2); 21.3 (6-CH_2); 20.1 (7-CH_2). ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$: 3414 (NH), 2923–2854 (-$(CH_2)_n$-), 1595 (C=N), 1547 і 1321 (NO_2). Мас-спектр *m/z*(*I*, %): 337 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 67.78; H 6.12; N 16.75. $C_{19}H_{20}N_4O_2$. Вирахувано, %: C 67.84; H 5.99; N 16.65.

(2-Нітрофеніл)гідразон(4*E*)-2,3,5,6,7,8-гексагідроакридин-4(1*H*)-ону (3.5b). Вихід 2.65г (79%), червоний порошок, $T_{пл}$=236–238°C (розкл.), (ацетонітрил). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.77–1.94 (8H, м), 2.75–2.86 (6H, м, 7 CH_2), 6.93-6.99 (1H, м, H Ar), 7.26 (1H, с, H-9), 7.68-7.75 (1H, м, H Ar), 8.04-8.07 (1H, м, H-6 Ar), 8.14-8.17 (1H, м, H-3 Ar), 10.75 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 152.4; 146.1 (C=N); 141.0; 140.0; 139.7; 136.6; 136.1; 132.9; 126.0; 121.0; 119.6; 27.7 (5-CH_2); 27.5 (1-CH_2); 27.1 (8-CH_2); 24.4 (3-

CH_2); 21.1 (2-CH_2); 21.0 (6-CH_2); 19.9 (7-CH_2). ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3312 (NH), 2934–2860 (-$(CH_2)_n$-), 1614 (C=N), 1578 и 1328 (NO_2). Мас-спектр, *m/z*(*I*, %): 337 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 67.77; H 6.11; N 16.79. $C_{19}H_{20}N_4O_2$. Вирахувано, %: C 67.84; H 5.99; N 16.65.

Загальна методика отримання гідразонів (3.6 а-р) Відповідний амін (0.01 моль) додають до суміші води (5 мл) та концентрованої HCl (10мл). Далі додають сухий $NaNO_2$ 0.69г (0.01моль) при охолодженні та інтенсивному перемішуванні. Розчин карбоксаміду **1.4** 1.41г (0.01моль) в оцтовій кислоті додають до розчину приготованної солі діазонію. Реакційну масу перемішують 15 хв і нейтралізують до pH=7 водним розчином соди. Осад фільтрують та очищують кристалізацією з водного MeOH або ДМФА.

(6Z)-7-Аміно-6-[(4-метилфеніл)гідразоно]-7-оксогептанова кислота (3.6a). Вихід 2г (70%), жовтий порошок, $T_{пл}$=164–165 ºC (водн. MeOH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.62–1.64 (4H, м, 3,4-CH_2); 2.20–2.21 (2H, м, 2-CH_2); 2.24 (3H, с, Me), 2.43–2.44 (2H, м, 5-CH_2); 6.92 (2H, д, ^{3}J=8.3, H-2,6 Ar); 6.97 (2H, д, ^{3}J=8.3, H-3,5 Ar); 7.32 (2H, с, $CONH_2$); 11.73 (1H, с, CO_2H); 12.84 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6/CCl_4), δ, м.д.: 174.1 (CO_2H); 166.4 ($CONH_2$); 141.7 (C=N); 129.8; 129.1; 128.3; 112.3; 33.4 (2-CH_2); 32.2 (5-CH_2); 25.5 (4-CH_2); 24.0 (3-CH_2); 20.2 (Me). ДЕПТ-135 ЯМР ^{13}C (ДМСО -d_6/CCl_4), δ, м.д.: 128.7; 111.9; 33.1*; 31.9*; 26.1*; 23.6*; 19.8. *Сигнали в противофазі. ІЧ (KBr) (ν_{max}/$см^{-1}$): 3434 (O–H); 3345 (асим. N–H); 3334 (сим. N–H); 3233 (N–H); 1688 (C=O); 1645 (C=N). Мас-спектр, *m/z* (*I*, %): 278 $[M+H]^+$ (24), 277 $[M]^+$ (45). Знайдено, %: C 60.55; H 6.99; N 15.21. $C_{14}H_{19}N_3O_3$. Вирахувано, %: C 60.63; H 6.91; N 15.15.

(6Z)-7-Аміно-6-[(4-хлорофеніл)гідразоно]-7-оксогептанова кислота (3.6b). Вихід 1.9г (65%), жовтий порошок, $T_{пл}$=178–179 ºC (водн. MeOH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.50-1.55 (4H, м, 3,4-CH_2); 2.24 (2H, т, ^{3}J=6.9, 2-CH_2); 2.44 (2H, т, ^{3}J=6.9, 5-CH_2); 7.09 (2H, д, ^{3}J=8.8, 2,6-Ar); 7.24 (2H, д, ^{3}J=8.8, 3,5-Ar); 7.62 (1H, с) і 7.64 (1H, с, $CONH_2$); 11.96 (1H, уш. с, CO_2H); 12.64 (1H, с, NH); Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 174.6 (CO_2H); 166.5 ($CONH_2$);

143.4 (C=N); 133.2; 129.1; 123.6; 114.2; 33.7 (2-CH_2); 32.5 (5-CH_2); 26.4 (4-CH_2); 24.7 (3-CH_2); ІЧ (KBr) (ν_{max}/см$^{-1}$): 3426 (O–H); 3345 (асим N–H); 3321 (сим N–H); 3231 (N–H); 1689 (C=O); 1647 (C=N); Мас-спектр, *m/z* (*I*, %): 300 [M (^{37}Cl)+H]$^+$ (9), 299 [M (^{37}Cl)]$^+$ (13), 298 [M (^{35}Cl)+H]$^+$ (26), 297 [M (^{35}Cl)]$^+$ (30); Знайдено, %: C 52.38; H 5.50; N 14.20. $C_{13}H_{16}ClN_3O_3$. Вирахувано, %:C 52.44; H 5.42; N 14.11.

(6Z)-7-Аміно-7-оксо-6-(фенілгідразоно) гептанова кислота (3.6c). Вихід 0.9г (34%), помаранчевий порошок, $T_{пл}$=180–181ºC (MeCN). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.54–1.60 (4H, м, 3,4-CH_2); 2.25 (2H, т, ^{3}J=6.9, 2-CH_2); 2.44 (2H, т, ^{3}J=6.9, 5-CH_2); 6.81 (1H, т, ^{3}J=6.9, H-4 Ar); 7.07 (2H, д, ^{3}J=7.7 2,6-Ar); 7.22 (2H, т, ^{3}J=7.9, H-3,5 Ar); 7.57 (1H, c) і 7.58 (1H, c, $CONH_2$); 11.52–12.10 (1H, уш. с., CO_2H); 12.69 (1H, c. NH); Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 174.5 (CO_2H); 166.5 ($CONH_2$); 144.2 (C=N); 131.8; 129.3; 120.2; 112.6; 33.6 (2-CH_2); 32.4 (5-CH_2); 26.4 (4-CH_2); 24.1 (3-CH_2). ІЧ (KBr) (ν_{max}/см$^{-1}$): 3470 (O–H); 3400 (асим N–H); 3350 (сим N–H); 3246 (N–H); 1703 (C=O); 1634 (C=N); Мас-спектр, *m/z* (*I*, %): 264 [M+H]$^+$ (10), 263 [M]$^+$ (13); Знайдено, %: C 59.23; H 6.44; N 15.89. $C_{13}H_{17}N_3O_3$. Вирахувано, %: C 59.30; H 6.51; N 15.96.

(6E)-7-Аміно-6-[(2-нітрофеніл)гідразоно]-7-оксогептанова кислота (3.6d). Вихід 2.8г, (92%), помаранчевий порошок, $T_{пл}$=155–156 ºC (водн. ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.52–1.56 (4H, м, 3,4-CH_2); 2.24 (2H, т, ^{3}J=7.2, 2-CH_2); 2.62 (2H, т, ^{3}J=7.5, 5-CH_2); 7.01 (1H, т, ^{3}J=7.7, H-4 Ar); 7.66 (1H, т, ^{3}J=7.2, 5-Ar); 7.21 (1H, c) і 7.79 (1H, c, $CONH_2$); 8.11 (1H, д, ^{3}J=8.5, H-6 Ar); 8.22-8.24 (2H, д, ^{3}J=8.6, H-3 Ar); 10.74 (1H, c, NH); Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 174.2 (CO_2H); 165.5 ($CONH_2$); 146.1; 140.4 (C=N); 136.4; 132.0; 125.5; 119.8; 116.7; 33.4 (2-CH_2); 24.7 (5-CH_2); 23.9 (4-CH_2); 23.3 (3-CH_2); ІЧ (KBr) (ν_{max}/cm^{-1}): 3465 (O–H); 3317 (асим N–H); 3293 (сим N–H); 3230 (N–H); 1703 (C=O); 1666 (C=N); 1505 (асим N=O); 1338 (сим N=O); Мас-спектр, *m/z* (*I*, %): 309 [M+H]$^+$ (48); Знайдено, %: C C 50.74; H 5.31; N 18.09. $C_{13}H_{16}N_4O_5$. Вирахувано, %:C C 50.65; H 5.23; N 18.17.

(6E)-7-Аміно-6-[(3-нітрофеніл)гідразоно]-7-оксогептанова кислота (3.6e). Вихід 1.9г (60%), жовтий порошок, $T_{пл}$=200–205 ºС (водн. ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.40–1.45 (2H, м, 3-CH_2); 1.53-1.58 (2H, м, 4-CH_2); 2.23 (2H, т, ^{3}J=7.4, 2-CH_2); 2.59 (2H, т, ^{3}J=7.4, 5-CH_2); 7.48 (1H, т, ^{3}J=8.2, H-5 Ar); 6.98 (1H, с) і 7.57 (1H, с, $CONH_2$); 7.63 (1H, дд, ^{3}J=8.0, ^{4}J=1.9, H-6 Ar); 7.90 (1H, дд, ^{3}J=8.2, ^{4}J=1.7, 4-Ar); 8.09 (1H, т, ^{4}J=2.2, H-2 Ar); 9.97 (1H, с, NH); 11.94 (1H, с, CO_2H); Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 174.2 (CO_2H); 166.2 ($CONH_2$); 146.1; 140.4; (C=N); 136.4; 132.0; 125.5; 119.8; 116.7; 33.4; (2-CH_2); 24.7 (5-CH_2); 24.3 (4-CH_2); 22.7 (3-CH_2); ІЧ (KBr) (ν_{max}/см$^{-1}$): 3420 (O–H); 3339 (асим. N–H); 3317 (сим N–H); 3203 (N–H); 1718 (C=O); 1668 (C=O); 1640 (C=N); 1525 (асим NO_2); 1348 (сим NO_2); Мас-спектр, *m/z* (*I*, %): 309 $[M+H]^+$ (3), 308 $[M]^+$ (10). Знайдено, %: C 50.58; H 5.18; N 18.28. $C_{13}H_{16}N_4O_5$. Вирахувано, %:C 50.65; H 5.23; N 18.17.

(6Z)-7-Аміно-6-[(2-метил-5-нітрофеніл) гідразоно]-7-оксогептанова кислота (3.6f). Вихід 2.35г (73%), жовто- помаранчевий порошок, $T_{пл}$=175-176 ºС (водн. ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H , δ, м.д. (J, Гц): 1.57–1.59 (4H, м, 3,4-CH_2); 2.21 (3H, с, Me); 2.27 (2H, т, ^{3}J=6.8, 2-CH_2); 2.52 (2H, т, ^{3}J=6.6, 5-CH_2); 7.34 (1H, д, ^{3}J=8.3, H-3 Ar); 7.57 (1H, дд, ^{3}J=8.2, ^{4}J=2.4, H-4 Ar); 7.83 (1H, с) і 7.88 (1H, с, $CONH_2$); 8.05 (1H, д, ^{4}J=2.4, H-6 Ar); 12.02 (1H, с, CO_2H); 13.25 (1H, с, NH); Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м.д.: 174.3 (CO_2H); 166.3 ($CONH_2$); 147.1; 143.0 (C=N); 135.3; 131.1; 128.5; 113.8; 104.5; 33.4 (2-CH_2); 32.3 (5-CH_2); 26.3 (4-CH_2); 23.9 (3-CH_2); 16.7 (Me); ІЧ (KBr) (ν_{max}/см$^{-1}$): 3461 (O–H); 3348 (асим N–H); 3324 (сим N–H); 3151 (N–H); 1718 (C=O); 1677 (C=O); 1635 (C=N); 1520 (асим NO_2); 1344 (сим NO_2); Мас-спектр, *m/z* (*I*, %): 323 $[M+H]^+$ (25). Знайдено, %: C 52.26; H 5.69; N 17.47. $C_{14}H_{18}N_4O_5$. Вирахувано, %: C 52.17; H 5.63; N 17.38.

(6E)-7-Аміно-6-[(4-нітрофеніл)гідразоно]-7-оксогептанова кислота (3.6g). Вихід 1.76г (57%), жовтий порошок, $T_{пл}$=205-207 ºС (водн. MeOH); Спектр ЯМР ^{1}H , δ, м.д. (J, Гц): 1.42–1.44 (2H, м, 3-CH_2); 1.53–1.55 (2H, м, 4-CH_2); 2.24 (2H, т, ^{3}J=7.4, 2-CH_2); 2.63 (2H, т, ^{3}J=7.6, 5-CH_2); 7.07 (1H, с) і 7.61

(1H, с, $CONH_2$); 7.54 (2H, д, ^3J = 8.9, H-2,6 Ar); 8.11 (2H, д, ^3J = 8.9, H-3,5 Ar); 10.30 (1H, с, NH); 11.97 (1H, с, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м.д.: 177.7 (CO_2H); 169.5 ($CONH_2$); 147.4; 143.0 (C=N); 136.4; 128.8; 116.6; 36.9 (2-CH_2); 28.4 (5-CH_2); 27.8 (4-CH_2); 26.5 (3-CH_2); ІЧ (KBr) (ν_{max}/см$^{-1}$): 3474 (O–H); 3236 (широкосмуговий); 1704 (C=O); 1652 (C=N); 1505 (асим NO_2); 1348 (сим NO_2); Мас-спектр, *m/z* (*I*, %): 309 $[M+H]^+$ (34). Знайдено, %: C 50.73; H 5.32; N 18.25. $C_{13}H_{16}N_4O_5$. Вирахувано, %: C 50.65; H 5.23; N 18.17.

(6Z)-7-Аміно-6-[(4-бромофеніл)гідразоно]-7-оксогептанова кислота (3.6h). Вихід 2.4г (70%), бежевий порошок, $T_{пл}$=174–175 ºC (водн. MeOH); Спектр ЯМР ^1H , δ, м.д. (J, Гц): 1.53–1.55 (4H, м, 3,4-CH_2); 2.22–2.24 (2H, м, 2-CH_2); 2.41–2.43 (2H, м, 5-CH_2); 7.04 (2H, уш. с, $CONH_2$); 7.34–7.36 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.64–7.68 (2H, м, H-3,5 Ar); 12.64 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м.д.: 174.3 (CO_2H); 166.1 ($CONH_2$); 143.4 (C=N); 132.8; 131.6; 114.4; 111.0; 33.5 (2-CH_2); 32.4 (5-CH_2); 26.3 (4-CH_2); 24.0 (3-CH_2); ІЧ (KBr) (ν_{max}/см$^{-1}$): 3450 (O-H); 3333 (NH_2); 3261 (N–H); 1667 (C=O); 1594 (C=N); Мас-спектр, *m/z* (*I*, %): 343 $[M\ (^{81}Br)+H]^+$ (28), 341 $[M\ (^{79}Br)+H]^+$ (26). Знайдено, %: C 45.52; H 4.79; N 12.36. $C_{13}H_{16}BrN_3O_3$. Вирахувано, %: C C 45.63; H 4.71; N 12.28.

(6Z)-7-Аміно-6-[(2-бромо-4-нітрофеніл)гідразоно]-7-оксогептанова кислота (3.6i). Вихід 2.15г (75%), жовтий порошок, $T_{пл}$=210-212ºC (водн. ДМФА); Спектр ЯМР ^1H , δ, м.д. (J, Гц): 1.54–1.56 (4H, м, 3,4-CH_2); 2.23–2.25 (2H, м, 2-CH_2); 2.58–2.60 (2H, м, 5-CH_2); 7.52 (1H, д, ^3J = 7.3, H-6 Ar); 8.02 (2H, уш. с, $CONH_2$); 8.14 (1H, д, ^3J = 9.3, H-5 Ar); 8.34–8.35 (1H, м, H-3 Ar); 13.69 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м.д.: 174.3 (CO_2H); 165.5 ($CONH_2$); 146.7; 139.5; 139.4; 128.3; 124.8; 111.9; 105.3; 33.5 (2-CH_2); 32.5 (5-CH_2); 27.7 (4-CH_2); 24.0 (3-CH_2); ІЧ (KBr) (ν_{max}/см$^{-1}$): 3414 (O–H); 3325 (NH_2); 3201 (N–H); 1718 (C=O); 1697 (C=O); 1633 (C=N); 1501 (асим. NO_2); 1337 (сим. NO_2). Знайдено, %: C 40.21; H 3.83; N 14.53. $C_{13}H_{15}BrN_4O_5$. Вирахувано, %: C 40.33; H 3.90; N 14.47.

(6Z)-7-Аміно-6-[(2-хлоро-4-нітрофеніл)гідразоно]-7-оксогептанова кислота (3.6j). Вихід 3г (89%), жовтий порошок, $T_{пл}$=215 ºС (водн. ДМФА); Спектр ЯМР ^{1}H , δ, м.д. (J, Гц): 1.55–1.57 (4H, м, 3,4-CH_2); 2.23–2.25 (2H, м, 2-CH_2); 2.52–2.54 (2H, м, 5-CH_2); 7.58 (1H, д, ^{3}J = 9.3, H-6 Ar); 8.06 (2H, с, $CONH_2$); 8.16 (1H, д, ^{3}J = 8.8, H-5 Ar); 8.26–8.27 (1H, м, H-3 Ar); 13.76 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м.д.: 174.3 (CO_2H); 165.5 ($CONH_2$); 145.5; 139.7; 139.1; 125.3; 124.5; 116.0; 111.8; 33.4 (2-CH_2); 32.4 (5-CH_2); 25.7 (4-CH_2); 24.0 (3-CH_2); ІЧ (KBr) (ν_{max}/см$^{-1}$): 3411 (O–H); 3326 (NH_2); 3232 (N–H); 1716 (C=O); 1691 (C=O); 1635 (C=N); 1505 (асим NO_2); 1340 (сим NO_2); Мас-спектр, *m/z* (*I*, %): 345 [M (^{37}Cl)+H]$^+$ (3), 343 [M (^{35}Cl)+H]$^+$ (8); Знайдено, %: C 45.49; H 4.48; N 16.41. $C_{13}H_{15}ClN_4O_5$. Вирахувано, %: C 45.56; H 4.41; N 16.35.

(6E)-7-Аміно-6-[(4-метокси-3-нітрофеніл)гідразоно]-7-оксогептанова кислота (3.6k). Вихід (83%), червоний порошок, $T_{пл}$=192–194 ºС (водн. MeOH); Спектр ЯМР ^{1}H , δ, м.д. (J, Гц): 1.54–1.56 (2H, м, 4-CH_2), 2.23–2.25 (2H, м, 2-CH_2), 2.58–2.60 (2H, м, 5-CH_2), 3.80 (3H, с, Me), 7.32–7.34 (1H, м, 6-Ar), 7.19 (1H, с) і 7.53 (1H, с, $CONH_2$), 7.79 (1H, м, 2-Ar), 8.21–8.23 (1H, м, 5-Ar), 10.64 (1H, с, NH); ^{13}C NMR , δ, м.д.: 174.1 (CO_2H), 165.5 ($CONH_2$), 152.1, 151.1, 145.0 (C=N), 135.4, 125.9, 118.3, 55.7 (Me), 33.3 (2-CH_2), 25.9 (5-CH_2), 24.7 (4-CH_2), 24.1 (3-CH_2); ІЧ (KBr) (ν_{max}/cm^{-1}): 3460 (O–H), 3319 (NH_2), 3201 (N–H), 1697 (C=O), 1509 (асим NO_2), 1314 (сим NO_2), 1027 (O–Me); Мас-спектр, *m/z* (*I*, %): 339 [M+H]$^+$ (100), 338 [M]$^+$ (60).

(6E)-7-аміно-6-{[4-(аміносульфоніл)феніл]гідразоно}-7-оксогептанова кислота (3.6 l). Вихід 52%, жовта кристалічна речовина, $T_{пл}$=225-227 ºС (ДМФА); Спектр ЯМР ^{1}H , δ, м.д. (J, Гц): 1.41 (2H, м, 3-CH_2), 1.55 (2H, м, 4-CH_2), 2.23 (2H, м, 2-CH_2), 2.6 (2H, м, 5-CH_2); 7.07 (2H, с, $SO_2N\underline{H_2}$); 6.95 (1H, с, $CONH_2$); 7.48(1H, с, $CONH_2$); 7.49 (2H, д, 2,6-Ar); 7.65 (2H, д, 3,5-Ar); 9.90 (1H, с, NH); 11.93 (1H, с, CO_2H). Мас-спектр, *m/z* (I, %): 442 [M]$^+$ (66).

(6E)-7-аміно-6-[(4-{[(5-етил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-аміно]сульфоніл}феніл)гідразоно]-7-оксогептанова кислота (3.6m). Вихід 62%, помаранчева кристалічна речовина,$T_{пл}$=210-212 ºС, (ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H

, δ, м.д. (J, Гц): 1.21 (3H, т, -CH_2 C<u>H</u>$_3$); 2.82 (2H, м, -C<u>H</u>$_2$ CH_3); 1.39 (2H, м, 3-CH_2), 1.53 (2H, м, 4-CH_2), 2.22 (2H, м, 2-CH_2), 2.6 (2H, м, 5-CH_2); 7.04 (1H, с, $CONH_2$); 7.53 (1H, с, $CONH_2$); 7.50 (2H, д, 2,6-Ar); 7.62 (2H, д, 3,5-Ar); 10.01 (1H, с, NH); 13.84 (1H, с, SO_2N<u>H</u>). Мас-спектр, *m/z* (I, %): 455 $[M+H]^+$ (100).

(6Z)-7-аміно-7-оксо-6-({4-[(1,3-тіазол-2-іламіно) сульфоніл] феніл} гідразоно) гептанова кислота (3.6n). Вихід 33%, світло-жовта кристалічна речовина, $T_{пл}$=213-215ºС, (ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.37 (2H, м, 3-CH_2), 1.52 (2H, м, 4-CH_2), 2.21 (2H, м, 2-CH_2), 2.57 (2H, м, 5-CH_2); 6.75 (1H, д, CH); 7.20 (1H, д, CH); 7.00 (1H, с, $CONH_2$); 7.49 (1H, с, $CONH_2$); 7.45 (2H, д, 2,6-Ar); 7.61 (2H, д, 3,5-Ar); 9.95 (1H, с, NH);. Мас-спектр, *m/z* (I, %): 426 $[M+H]^+$ (100).

(6Z)-7-аміно-6-[(4-{[(2,6-диметоксипіримидин-4-іл)аміно]сульфоніл} феніл)гідразоно]-7-оксогептанова кислота (3.6o). Вихід 39%, жовтий порошок, $T_{пл}$=220-222 ºС. (ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.38 (2H, м, 3-CH_2), 1.52 (2H, м, 4-CH_2), 2.21 (2H, м, 2-CH_2), 2.58 (2H, м, 5-CH_2); 3.77 (6H, с, 2OCH_3); 5.94 (1H, с, CH-Pyrim);7.05 (1H, с, $CONH_2$); 7.55 (1H, с, $CONH_2$); 7.52 (2H, д, 2,6-Ar); 7.74 (2H, д, 3,5-Ar); 10.07 (1H, с, NH); 11.78 (1H, с уш, CO_2H). Мас-спектр, m/z (I, %): 481 $[M+H]^+$ (100).

(6Z)-6-({4-[(ацетиламіно)сульфоніл]феніл}гідразоно)-7-(диметил аміно)-7- оксогептанова кислота (3.6p). Вихід 39%, безбарвна речовина, $T_{пл}$=225-227 ºС. (ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.37 (2H, м, 3-CH_2), 1.53 (2H, м, 4-CH_2), 2.20 (2H, м, 2-CH_2), 2.56 (2H, м, 5-CH_2); 2.2 (3H, с, CH_3); 7.09 (1H, с, $CONH_2$); 7.6 (1H, с, $CONH_2$); 7.54 (2H, д, 2,6-Ar); 7.62 (2H, д, 3,5-Ar); 10.1 (1H, с, NH); 11.8 (1H, с уш, CO_2H). Мас-спектр, m/z (I, %): 384 $[M]^+$ (47).

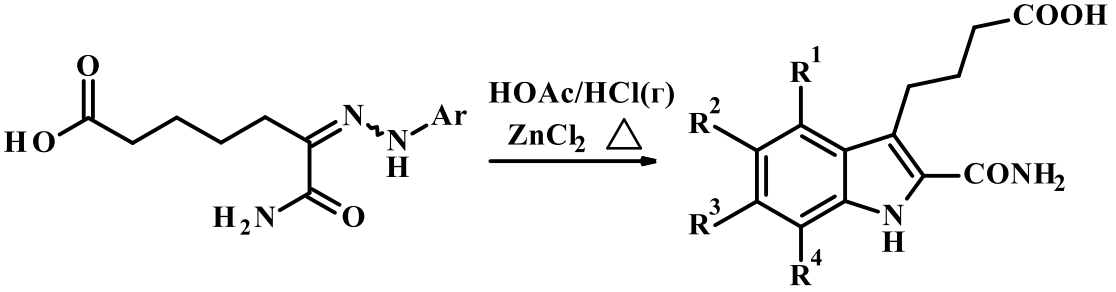
3.2 Синтез функціонально заміщених індолів на основі циклізації гідразонів за методом Фішера

Незважаючи на те, що хімія індолу вивчається вже більше 100 років, синтез нових похідних індолу продовжує залишатися актуальною науковою проблемою. Широкий інтерес до сполук індольного ряду пояснюється присутністю індольного циклу в структурі значного числа біологічно активних сполук і лікарських препаратів. Природні індольні алкалоїди – найчисленніша група алкалоїдів і нараховує більше 900 сполук.

Аналіз літературних даних показує, що серед широкого ряду методів синтезу індолів основними підходами до їх синтезу служать класичні реакції Фішера і Бішлера. Реакція полягає в циклізації арілгідразонов при нагріванні, зазвичай у присутності кислотних каталізаторів, з утворенням заміщених індолів [107-110]. А саме, в якості каталіторів використовують мінеральні кислоти і кислоти Льюїса або їх комбінацію в спиртах, піридині, оцтовій або мурашиній кислотах та інших розчинниках. Різноманіття будови вихідних сполук та умов проведення реакції циклізації Фішера зробили дане сигматропне перегрупування зручним інструментом для синтезу індольного фрагменту в сполуках, які в більшості випадків проявляють біологічну активність [107].

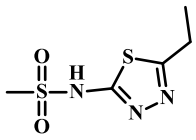
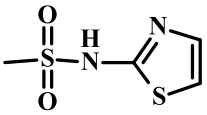
У попередньому розділі 3.1 в ході досліджень взаємодії карбонітрилу **1.17** і карбоксаміду **1.4** з електрофільними реагентами, зокрема солями арилдіазонію, було отримано відповідні N- заміщені арилгідразони **3.6a,b** та **3.6a-p.** Дані сполуки містять поряд з карбонільною групою метиленову, що дало можливість провести їх циклізацію за методом Фішера. Реакцію проводили в оцтовій кислоті насиченій газоподібним HCl, з додаванням надлишку хлористого цинку, в даних умовах реакція протікала впродовж 1-1,5 години з утворенням заміщених індолілмасляних кислот **3.7a-m** (схеми 3.7). Циклізація гідразонів **3.6a-m** без застосування хлориду цинку протікала

значно гірше, прискорення реакції цим каталізатором пояснюється додатковою його каталітичною дією як кислоти Льюїса [107, с.54]



(3.7)

3.6a-m **3.7 a-m**

a R^2=Me, R^1=R^3=R^4=H; **b** R^2=Cl, R^1=R^3=R^4=H; **c** R^2= R^1=R^3=R^4=H; **d** R^4=NO_2, R^1=R^2=R^3=H; **e** R^3=NO_2, R^1=R^2=R^4=H; **f** R^1=NO_2, R^4=Me, R^2=R^3=H; **g** R^2=NO_2, R^1=R^3=R^4=H; **h** R^2=Br, R^1=R^3=R^4=H; **i** R^2=NO_2, R^4= Br, R^1=R^3=H; **j** R^2=NO_2, R^4=Cl, R^1=R^3=H; **k** R^2=SO_2NH_2, R^1=R^3=R^4=H; **l** R^2=  **,** R^1=R^3=R^4=H; **m** R^2=  **,** R^1=R^3=R^4=H;

Сигнали протонів NH і $CONH_2$ в спектрах ЯМР ^{1}H індолів **3.7a-m** проявляються у вигляді синглетів при 11.0-11.4 і 7.0-7.48 м.д, відповідно (рис. 3.8). Характерною відмінністю в спектрах ЯМР ^{13}C в порівнянні зі спектрами вихідних арілгідразонов є відсутність сигналу однієї метиленової групи. У слабому полі спектра (рис.3.9) присутні два сигнали атомів Карбону в області 174.3 і 162.8 м.д. - карбоксильної і карбоксамідної груп.

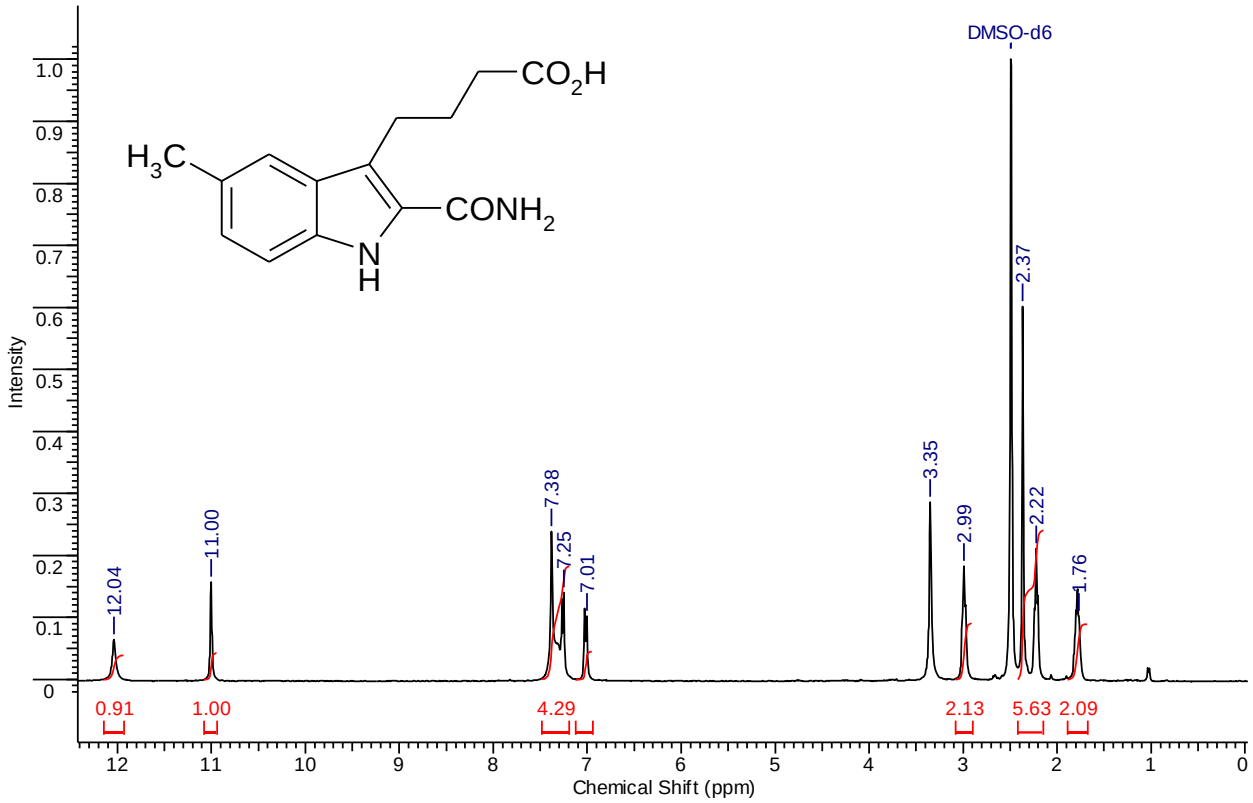


Рисунок 3.8 - Спектри ЯМР ^{1}H сполуки **3.7a**

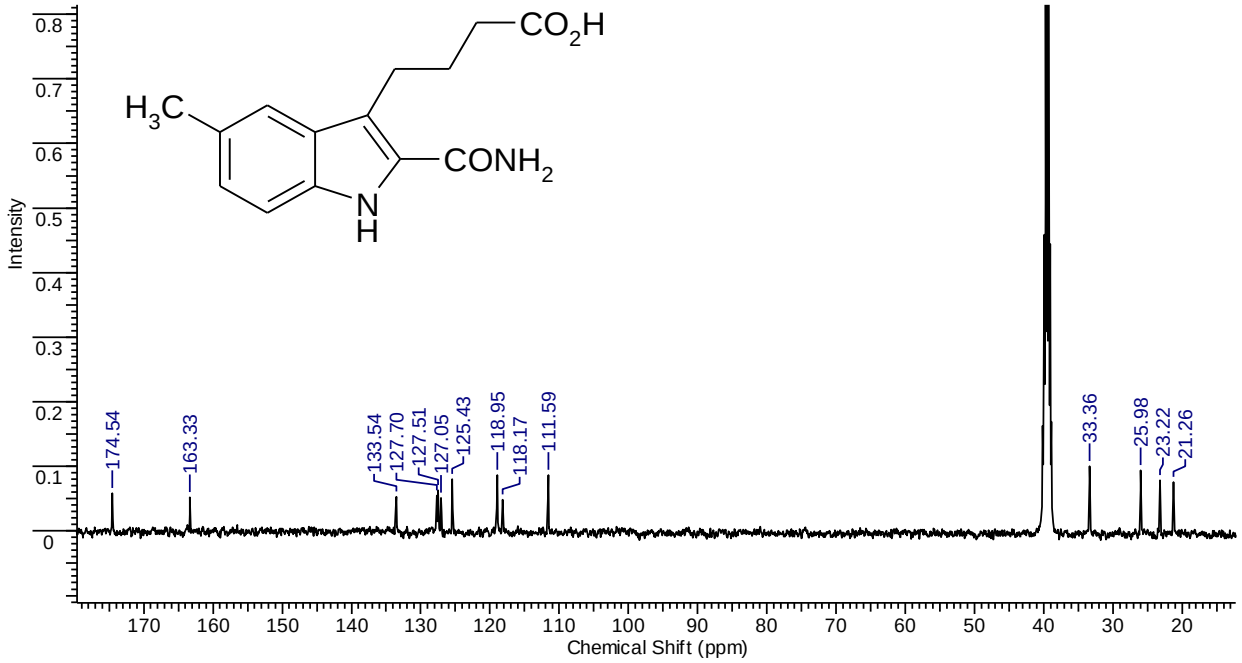
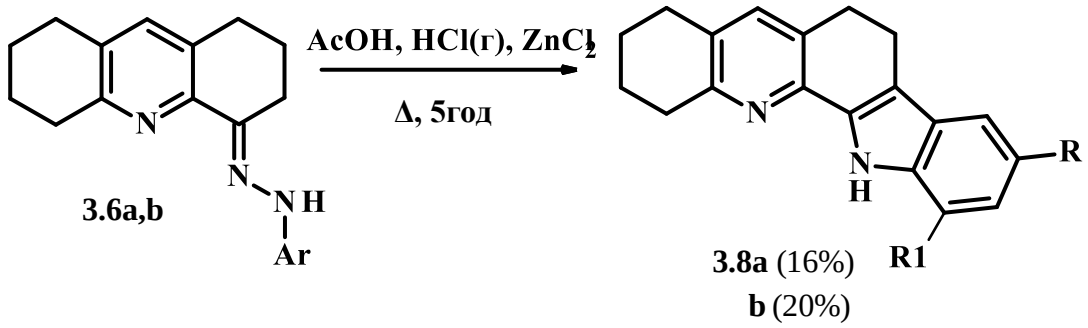


Рисунок 3.9- Спектри ЯМР ^{13}C сполуки **3.7a**

В умовах, аналогічних реакції 3.7, проведено циклізацію отриманих нами в попередньому розділі октагідроакридин-4-гідразонів **3.6a,b**. При тривалому кип'ятінні реакційної суміші було отримано пентациклічні

сполуки **3.8a,b** (схема 3.8) з індольним фрагментом. Утворені сполуки можна розглядати як похідні 2-(2'-піридил)індолу, в яких конформація внутрішньої порожнини молекули закріплена етиліденовим містком. Близькі за структурою місткові піридиліндоли можуть бути використані для зв'язування з солями перехідних металів [111].



(3.8)

a R=NO_2, R1=H; **b** R=H, R1=NO_2

Через наявність сильно дезактивуючої нітрогрупи в арильному фрагменті вихідних арилгідразонів вихід індолілакридинів не перевищує 20%.

Експериментальна частина до розділу 3.2

Спектр ЯМР ^{1}H і ^{13}C зареєстровані на приладі Bruker Avance II 400 (400.13 МГц і 100.62 МГц для ^{1}H і ^{13}C, відповідно) в розчині ДМСО-d_6 / CCl_4 або Bruker Avance 600 (600.13 МГц або 150.91 МГц для ^{1}H і ^{13}C, відповідно) в розчині ДМСО -d_6 або ДМСО-d_6 / CCl_4 внутрішній стандарт ТМС. ІЧ спектри зареєстровані на спектрометрі (PerkinElmer) FT-IR Spectrometer в KBr. Спектри FAB зареєстровані на спектрометрі VG7070. Десорбція іонів з розчину в мета-нітробензиловому спирті здійснена променем атомів аргону з енергією 8 кеВ. Елементний аналіз виконано на приладі LECO CHNS-900. Температури плавлення визначені на приладі Electrothermal 9100 Digital.

Загальна методика отримання індолів 3.7a-m: Відповідний гідразон **3.6a-m** змішують в круглодонной колбі на 100мл (0.01 моль) з хлоридом цинку 3.36 (0.02 моль) в 30мл оцтової кислоти, насиченою газоподібним HCl (100мл AcOH / 5.5г HCl). Реакційну масу кип'ятять зі зворотним холодильником впродовж 1-2 годин, реакційну масу виливають на лід, осад, що утворився, фільтрують.

4-[2-(Амінокарбоніл)-5-метил-1*H*-індол-3-іл]бутанова кислота (3.7a). Вихід 1.00 г (39%), сірий порошок, $T_{пл}$=230–231 ºC (ІПС/Ацетонітрил); Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.76–1.82 (2H, м, CH_2); 2.23 (2H, т, ^{3}J = 7.5, CH_2); 2.37 (3H, с, CH_3); 2.99 (2H, т, ^{3}J = 7.5, CH_2); 7.02 (1H, д. д, ^{3}J = 8.4, ^{4}J = 1.2, H-6); 7.26 (1H, д, ^{3}J = 8.4, H-7); 7.34 (2H, уш. с, $CONH_2$); 7.38 (1H, с, H-4); 11.00 (1H, с, NH); 12.04 (1H, уш. с, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 174.5 (CO_2H); 163.3 ($CONH_2$); 133.5; 127.6; 127.5; 127.0; 125.4; 118.9; 118.1; 111.5; 33.3 (2-CH_2); 25.9 (4-CH_2); 23.2 (3-CH_2); 21.2 (CH_3); ІЧ (ν_{max}/см$^{-1}$): 3430 (O–H); 3284 (NH_2); 3238 (N–H); 1683 (C=O); 1631 (C=O); Мас-спектр, m/z (I, %): 260 [M]$^+$ (98). Знайдено, %: C 64.48; H 6.34; N 10.63. $C_{14}H_{16}N_2O_3$. Вирахувано, %: C 64.60; H 6.20; N 10.76.

4-[2-(Амінокарбоніл)-5-хлор-1*H*-індол-3-іл]бутанова кислота (3.7b). Вихід 1.65г (59%), сірий порошок, $T_{пл}$=225–227 ºC (ІПС, MeOH); Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.76–1.82 (2H, м, CH_2); 2.25 (2H, т, ^{3}J = 7.3, CH_2); 2.97 (2H, т, ^{3}J = 7.8, CH_2); 7.18 (1H, д. д, ^{3}J = 8.7, ^{4}J = 2.1, H-6); 7.39 (1H, д, ^{3}J = 8.7, H-7); 7.43 (2H, уш. с, $CONH_2$); 7.67 (1H, д, ^{4}J = 2.1, H-4); 11.36 (1H, с, NH); 12.01 (1H, уш. с, CO_2H).Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 174.4 (CO_2H); 162.9 ($CONH_2$); 133.4; 128.7; 128.5; 123.6; 123.5; 118.8; 117.9; 113.5; 33.1 (2-CH_2); 25.8 (4-CH_2); 23.0 (3-CH_2); ІЧ (ν_{max}/см$^{-1}$): 3425 (O–H); 3259 (NH_2); 1684 (C=O); 1633 (C=O); Мас-спектр, m/z (I, %): 283 [M (^{37}Cl)+H]$^+$ (7), 282 [M (^{37}Cl)]$^+$ (7), 281 [M (^{35}Cl)+H]$^+$ (20), 280 [M (^{35}Cl)]$^+$ (6). Знайдено, %: C 55.70; H 4.74; N 9.91. $C_{13}H_{13}ClN_2O_3$. Вирахувано, %: C 55.62; H 4.67; N 9.98.

4-[2-(Амінокарбоніл)-1*H*-індол-3-іл]бутанова кислота (3.7c). Вихід 1.3г (%). світло-коричневий порошок, $T_{пл}$=197-199 ºC (MeOH); Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.76–1.82 (2H, м, CH_2); 2.23 (2H, т, ^{3}J = 7.4, CH_2); 3.03 (2H, т, ^{3}J = 7.4, CH_2); 7.02 (1H, т, ^{3}J = 7.5, H Ar); 7.19 (1H, т, ^{3}J = 7.2, H Ar); 7.36 (2H, уш. с, $CONH_2$); 7.37 (1H, д, ^{3}J = 7.5, H Ar); 7.61(1H, д, ^{3}J = 8.0, H Ar); 11.13 (1H, с, NH); 12.01 (1H, уш. с, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 174.3 (CO_2H); 163.1 ($CONH_2$); 135.0; 127.4; 126.9; 123.5; 119.5; 118.9; 118.5; 111.7; 33.3 (2-CH_2); 26.0 (4-CH_2); 23.2 (3-CH_2); ІЧ (ν_{max}/см$^{-1}$): 3404 (O–H); 3334 (NH_2); 1694 (C=O); 1637 (C=O); Мас-спектр, m/z (I, %): 247 $[M+H]^+$ (56), 246 $[M]^+$ (30); Знайдено, %: C 63.49; H 5.80; N 11.44. $C_{13}H_{14}N_2O_3$. Вирахувано, %: C 63.40; H 5.73; N 11.38.

4-[2-(Амінокарбоніл)-7-нітро-1*H*-індол-3-іл]бутанова кислота (3.7d). Вихід 0,64г (22%), жовтий порошок, $T_{пл}$=240–242 ºC (ІПС); Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.76–1.82 (2H, м, CH_2); 2.22 (2H, т, ^{3}J = 7.4, CH_2); 3.13 (2H, т, ^{3}J = 7.4, CH_2); 7.30 (1H, т, ^{3}J = 7.9, H-5); 7.56 (1H, с) і 8.38 (1H, с, $CONH_2$); 8.21 (1H, д, ^{3}J = 7.8, H Ar); 8.24 (1H, д, ^{3}J = 7.9, H Ar); 11.36 (1H, с, NH); 12.04 (1H, уш. с, CO_2H).Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м.д.: 174.3 (CO_2H); 162.0 ($CONH_2$); 132.7; 131.6; 129.4; 128.4; 127.6; 122.0; 121.2; 119.1; 33.3 (2-CH_2); 25.8 (4-CH_2); 23.0 (3-CH_2); ІЧ (ν_{max}/см$^{-1}$): 3470 (O–H); 3222 (NH_2); 1651 (C=O); 1599 (C=O); 1508 (асим NO_2); 1310 (сим. NO_2); Знайдено, %: C 53.69; H 4.64; N 14.54. $C_{13}H_{13}N_3O_5$. Вирахувано, %: C 53.61; H 4.50; N 14.43.

4-[2-(Амінокарбоніл)-6-нітро-1*H*-індол-3-іл]бутанова кислота (3.7e). Вихід 1.46г (50%), жовтий порошок, $T_{пл}$=200–202 ºC (ІПС); Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.76–1.82 (2H, м, CH_2); 2.26 (2H, т, ^{3}J = 7.3, CH_2); 3.04 (2H, т, ^{3}J = 7.3, CH_2); 7.56 (1H, уш. с) і 7.78 (1H, уш. с, $CONH_2$); 7.83–7.85 (1H, м, H Ar); 7.89–7.91 (1H, м, H Ar); 8.29 (1H, с, H-7); 11.98 (1H, с, NH); 12.09 (1H, уш. с, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м.д.: 174.4 (CO_2H); 162.5 ($CONH_2$); 143.5; 133.3; 132.0; 120.3; 118.1; 113.8; 108.6; 33.1 (2-CH_2); 25.9 (4-CH_2); 23.0 (3-CH_2); ІЧ (KBr) (ν_{max}/см$^{-1}$): 3435 (O–H); 3339 (NH_2); 3271 (NH); 1697 (C=O);

1666 (C=O); 1509 (асим NO_2); 1335 (сим. NO_2); Мас-спектр, m/z (I, %): 292 $[M+H]^+$ (44); Знайдено, %: C 53.70; H 4.56; N 14.39. $C_{13}H_{13}N_3O_5$. Вирахувано, %: C 53.61; H 4.50; N 14.43.

4-[2-(Амінокарбоніл)-7-метил-4-нітро-1*H*-індол-3-іл]бутанова кислота (3.7f). Вихід 1.38г (45%), жовто-зелений порошок, $T_{пл}$=230–232 ºC (MeOH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.58–1.63 (2H, м, CH2); 2.11 (2H, т, ^{3}J = 7.3, CH_2); 2.60 (3H, с, CH_3); 3.07 (2H, т, ^{3}J = 7.3, CH_2); 7.15 (1H, д, ^{3}J = 7.8, H Ar); 7.62 (1H, уш. с) і 7.78 (1H, уш. с, $CONH_2$); 7.65 (1H, д, ^{3}J = 7.8, H Ar); 11.56 (1H, с, NH); 11.93 (1H, уш. с, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м.д.: 174.1 (CO_2H); 162.9 ($CONH_2$); 141.8; 136.3; 131.7; 129.0; 122.5; 117.6; 117.2; 117.0; 33.4 (2-CH_2); 26.6 (4-CH_2); 24.0 (3-CH_2); 17.1 (CH_3); ІЧ (KBr) (ν_{max}/см$^{-1}$): 3456 (O–H); 3311 (NH_2); 1738 (C=O); 1648 (C=O); 1582 (асим NO_2); 1326 (сим. NO_2); Мас-спектр, m/z (I, %): 306 $[M+H]^+$ (30); Знайдено, %: C 55.15; H 4.89; N 13.83. $C_{14}H_{15}N_3O_5$. Вирахувано, %: C 55.08; H 4.95; N 13.76.

4-[2-(Амінокарбоніл)-5-нітро-1*H*-індол-3-іл]бутанова кислота (3.7g). Вихід 1.86г (64%), бежевий порошок, $T_{пл}$=280–282 ºC (водн. ДМФА); Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.80–1.84 (2H, м, CH_2); 2.28 (2H, т, ^{3}J = 7.3, CH_2); 3.07 (2H, т, 3J = 7.3, CH_2); 7.52 (1H, уш. с) и 7.70 (1H, уш. с, $CONH_2$); 7.55 (1H, д, ^{3}J = 9.0, H-7); 8.07 (1H, д. д, ^{3}J = 9.0, 4J = 2.2, H-6); 8.67 (1H, д, ^{4}J = 2.2, H-4); 11.94 (1H, с, NH); 12.09 (1H, уш. с, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 174.4 (CO_2H); 162.5 ($CONH_2$); 140.7; 138.0; 130.7; 126.7; 120.5; 118.6; 117.2; 112.5; 33.1 (2-CH_2); 26.0 (4-CH_2); 22.9 (3-CH_2); ІЧ (KBr) (ν_{max}/см$^{-1}$): 3414 (O–H); 3307 (NH_2); 3229 (NH); 1683 (C=O); 1640 (C=O); 1519 (асим NO_2); 1329 (сим. NO_2); Знайдено, %: C 53.73; H 4.62; N 14.48. $C_{13}H_{13}N_3O_5$. Вирахувано, %: C 53.61; H 4.50; N 14.43.

4-[2-(Амінокарбоніл)-5-бромо-1*H*-індол-3-іл]бутанова кислота(3.7h). Вихід 0,7 г (21%), сірий порошок, $T_{пл}$=230–235 ºC (ІПС); Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.73–1.80 (2H, м, CH_2); 2.24 (2H, т, ^{3}J = 7.3, CH_2); 2.98 (2H, т, ^{3}J = 7.3, CH_2); 7.29 (1H, д. д, ^{3}J = 8.6, ^{4}J = 1.5, H-6); 7.36 (1H, д, ^{3}J = 8.6, H-7); 7.48 (2H, уш. с, $CONH_2$); 7.82 (1H, с, H-4); 11.43 (1H, с, NH); 12.09

(1H, уш. с, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 174.4 (CO_2H); 162.5 ($CONH_2$); 133.4; 128.9; 128.2; 125.7; 121.6; 117.6; 113.7; 111.2; 33.2 (2-CH_2); 25.9 (4-CH_2); 22.9 (3-CH_2); ІЧ (ν_{max}/см$^{-1}$): 3426 (O–H); 3340 (NH_2); 3221 (NH); 1672 (C=O); 1643 (C=O); Мас-спектр, m/z (I, %): 327 [M (^{81}Br)+H]$^+$ (16), 325 [M (^{79}Br)+H]$^+$ (8); Знайдено, %: C 48.13; H 4.09; N 8.58. $C_{13}H_{13}BrN_3O_5$. Вирахувано, %: C 48.02; H 4.03; N 8.62.

4-[2-(Амінокарбоніл)-7-бромо-5-нітро-1*H*-індол-3-іл]бутанова кислота (3.7i). Вихід 2г (55%), світло-коричневий порошок, $T_{пл}$=280–282 ºC (водн. ДМФА); Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д. (J, Гц): 1.80–1.84 (2H, м, CH_2); 2.26 (2H, т, ^3J = 7.3, CH_2); 3.12 (2H, т, ^3J = 7.3, CH_2); 7.66 (1H, уш. с) і 8.03 (1H, уш. с, $CONH_2$); 8.26 (1H, д, ^4J = 1.5, H Ar); 8.72 (1H, д, ^4J = 1.5, H Ar); 11.76 (1H, с, NH); 12.14 (1H, с, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 173.9 (CO_2H); 161.9 ($CONH_2$); 141.0; 137.1; 128.7; 127.2; 125.8; 121.6; 116.9; 104.7; 33.1 (2-CH_2); 25.9 (4-CH_2); 23.3 (3-CH_2); ІЧ (ν_{max}/см$^{-1}$): 3425 (O–H); 3388 (NH_2); 3153 (NH); 1684 (C=O); 1651 (C=O); 1528 (асим NO_2); 1336 (сим. NO_2); Знайдено, %: C 42.25; H 3.19; N 11.38. $C_{13}H_{12}BrN_3O_5$. Вирахувано, %: C 42.18; H 3.27; N 11.35.

4-[2-(Амінокарбоніл)-7-хлоро-5-нітро-1*H*-індол-3-іл]бутанова кислота (3.7j). Вихід 1г (32%), світло-коричневий порошок, $T_{пл}$=175-177ºC (MeOH); Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д. (J, Гц): 1.80–1.84 (2H, м, CH_2); 2.25 (2H, т, ^3J = 7.3, CH_2); 3.11 (2H, т, ^3J = 7.3, CH_2); 7.67 (1H, уш. с) и 7.90 (1H, уш. с, $CONH_2$); 8.15 (1H, с, H Ar); 8.66 (1H, с, H Ar); 11.98 (1H, с, NH); 12.42 (1H, с, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 173.9 (CO_2H); 161.9 ($CONH_2$); 141.0; 137.1; 128.7; 127.2; 125.8; 121.6; 116.9; 104.7; 33.1 (2-CH_2); 25.9 (4-CH_2); 23.3 (3-CH_2); ІЧ (KBr) (ν_{max}/см$^{-1}$): 3478 (O–H); 3339 (NH_2); 3230 (NH); 1693 (C=O); 1660 (C=O); 1565 (асим NO_2); 1343 (сим. NO_2); Мас-спектр, m/z (I, %): 328 [M (^{37}Cl)+H]$^+$ (12), 327 [M (^{37}Cl)]$^+$ (7), 326 [M (^{35}Cl)+H]$^+$ (7), 325 [M (^{35}Cl)]$^+$ (5). Найдено, %: C 47.85; H 3.69; N 12.99. $C_{13}H_{12}ClN_3O_5$. Вирахувано, %: C 47.94; H 3.71; N 12.90.

4-[2-(Амінокарбоніл)-5-(аміносульфоніл)-1Н-індол-3-іл] бутанова кислота (3.7k). Вихід (52%), світло-жовтий порошок, $T_{пл}$=260-262 ºС (ДМФА); Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д. (J, Гц): 1.81 (2Н, т, 4-CH_2); 2.26 (2Н, т, 3-CH_2); 3.05 (2Н, т, 2-CH_2); 7.17 (2Н, с, SO_2 N$\underline{H_2}$); 7.64 і 7.66 (2Н, дд, Ar); 7.59 (1Н, с, Ar); 7.51 (1Н, с) і 7.53 (1Н, с, $CONH_2$); 11.68 (1Н, с, NH); 12.16 (1Н, с, CO_2H); Мас-спектр, m/z (I, %): 326 $[M+H]^+$ (26).

4-(2-(Амінокарбоніл)-5-{[(5-етил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно]сульфоніл}-1Н-індол-3-іл) бутанова кислота (3.7l). Вихід (52%), світло-жовтий порошок, $T_{пл}$=240-245 ºС (ДМФА); Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д. (J, Гц): 1.21 (3Н, т, ^{3}J = 7.3, $CH_2C\underline{H_3}$); 1.8-1.9 (2Н, м, 3-CH_2); 2.27 (2Н, м, 4-CH_2); 2.7-2.85 (2Н, кв, ^{3}J = 7.3, $C\underline{H_2}CH_3$); 3.08 (2Н, т, ^{3}J = 7.3, 2-CH_2); 7.53 і 7.58 (2Н, дд, ^{3}J = 7.3 Н Ar); 7.44 (1Н, с, Ar); 8.14 (1Н, с) і 8.18 (1Н, с, $CONH_2$); 11.60 (1Н, с, NH); 11.82 (1Н, с, CO_2H); Мас-спектр, m/z (I, %): 438 $[M+H]^+$ (100).

4-{2-(Амінокарбоніл)-5-[(1,3-тіазол-2-іламіно)сульфоніл]-1Н-індол-3-іл}бутанова кислота(3.7m). Вихід (43%), жовтий порошок, $T_{пл}$=220-222ºС (MeOH); Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д. (J, Гц): 1.80 (2Н, т, 4-CH_2); 2.26 (2Н, м, 3-CH_2); 3.06 (2Н, т, 2-CH_2); 7.59 і 7.62 (2Н, дд, Ar); 7.54 (1Н, с, Ar); 7.72 (1Н, с) і 8.74 (1Н, с, $CONH_2$); 11.65 (1Н, с, NH); 12.02 (1Н, с, CO_2H); Мас-спектр (FAB) m/z (I, %): 409 $[M+H]^+$ (80).

Загальна методика отримання індолів 3.8a,b: В круглодонной колбі на 100мл змішують гідразон **3.6** 3.36г (0.01 моль) з хлоридом цинку 3.36 г (0.02 моль) в 30мл оцтової кислоти, насиченою газоподібним HCl (100мл AcOH / 5.5г HCl). Реакційну масу кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 6 годин, виливають на лід і нейтралізують 2н розчином поташу до pH = 5. Осад, що утворився, фільтрують.

3-Нітро-6,8,9,10,11,13-гексагідро-5*Н*-індоло[3,2-*c*]акридин (3.8a). Вихід 0.05 г (15%), помаранчевий порошок, $T_{пл}$=230–232°С (водн. ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м. д. (J, Гц): 1.76–1.84 (4Н, м, 2CH_2); 2.73–3.10 (8Н, м, 4CH_2); 7.41 (1Н, с, Н-9); 7.55 (1Н, д, ^{3}J = 8.3, Н Ar); 7.99 (1Н, д, ^{3}J = 8.3, Н Ar); 8.50 (1Н, с, Н-4); 12.15 (1Н, с, NH). Мас-спектр, m/z (I, %): 320 [M+H]+

(100). Знайдено, %: C 71.35; H 5.49; N 13.25. $C_{19}H_{17}N_3O_2$. Вирахувано, %: C 71.46; H 5.37; N 13.16.

1-Нітро-6,8,9,10,11,13-гексагідро-5*H*-індоло[3,2-*c*]акридин (3.8b). Вихід 0.05 г (15%), коричневий порошок, $T_{пл}$=130–132 °C (MeCN). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (J, Гц): 1.75–1.84 (4H, м, 2CH_2); 2.72–2.74 (2H, м, CH_2); 2.85–2.87 (2H, м, CH_2); 3.01–3.03 (4H, м, 2CH_2); 7.27 (1H, т, ^{3}J = 7.8, H Ar); 7.38 (1H, с, H-7); 8.06 (1H, д, ^{3}J = 7.8, H Ar); 8.10 (1H, д, ^{3}J = 7.8, H Ar); 10.64 (1H, с, NH). Мас-спектр, m/z (I, %): 320 [M+H]+ (48). Знайдено, %: C 71.58; H 5.26; N 13.09. $C_{19}H_{17}N_3O_2$. Вирахувано, %: C 71.46; H 5.37; N 13.16.

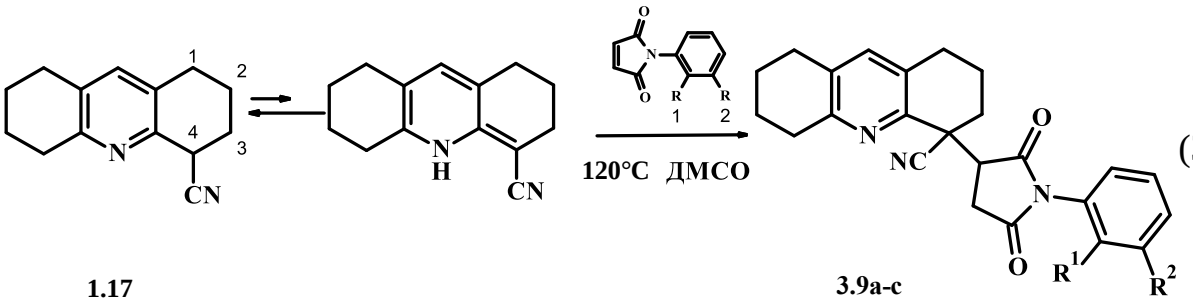
3.3 Похідні окта- та тетрагідроакридинів в реакції аза-єнового синтезу

Азааренсамміщені сполуки є привабливими проміжними речовинами для синтезу біологічно активних сполук, синтез яких зазвичай включає утворення зв'язків C-C через активацію зв'язку C(sp^3)-H. Активація C(sp^3)-H зв'язків метильної групи в метилпіридині досягається в присутності кислоти Льюїса [112-114] та перехідних металів [115-119]. Застосування каталізаторів необхідне для збільшення нуклеофільності C(sp^3) гібридному атомі Карбону, фактично змінюючи гібридізацію C(sp^3)-H на C(sp^2)-H. Ці методи можна розглядати як окремий випадок єн-синтезу [120-122]. Класично єновий синтез протікає з міграцією алільного атому Гідрогену та зміною положення подвійного звязку. Єн-синтез також проводять під дією вище зазначених каталізаторів. Всі ці методи включають використання дорогих каталізаторів, довгий час реакції, трудомісткість процесу виділення продуктів та їх низький вихід. Тому останнім часом актуальнішим стає питання функціоналізації споріднених CH активних сполук шляхом безкаталітичного підходу [123-136].

В результаті аналізу вище наведених літературних джерел можна запропонувати заміщені октагідроакридини, як єн-складову в реакції єнового синтезу. Необхідно встановити вплив імін-єнамінної таутомерії в

акридиновому фрагменті на можливість проведення реакції без застосування каталізатора.

На початку розділу 3 цієї роботи було показано імін-єнамінну таутомерію (схема 3.1), характерну для сполук α-піколінового ряду. Завдяки цьому явищу, нами вперше було проведено функціоналізацію N-арилмалеімідами по атому Карбону 4-C(sp^2) зв'язку гідроакридинів **1.17**, **1.36, 3.2,** які знаходяться в єнамінній таутомерній формі . Реакція здійснювалась у некаталітичних умовах нагріванням субстратів **1.17**, **3.1, 1.36** у ДМСО впродовж 4 год при 100-120°C (схема 3.9 і 3.10). В результаті реакції приєднання N-арилмалеімідів до сполук **1.17, 3.1** отримано аддукти **3.9a-c** та **3.10 a-c,** відповідно, з задовільними виходами. Для аналізу структури отриманих продуктів наведено спектри ЯМР ^{1}H.



(3.9)

1.17 **3.9a-c**

де: **3.9a** R^1=R^2=H; **b** R^1=NO_2 ,R^2= H; **c** R^1=H, R^2=NO_2

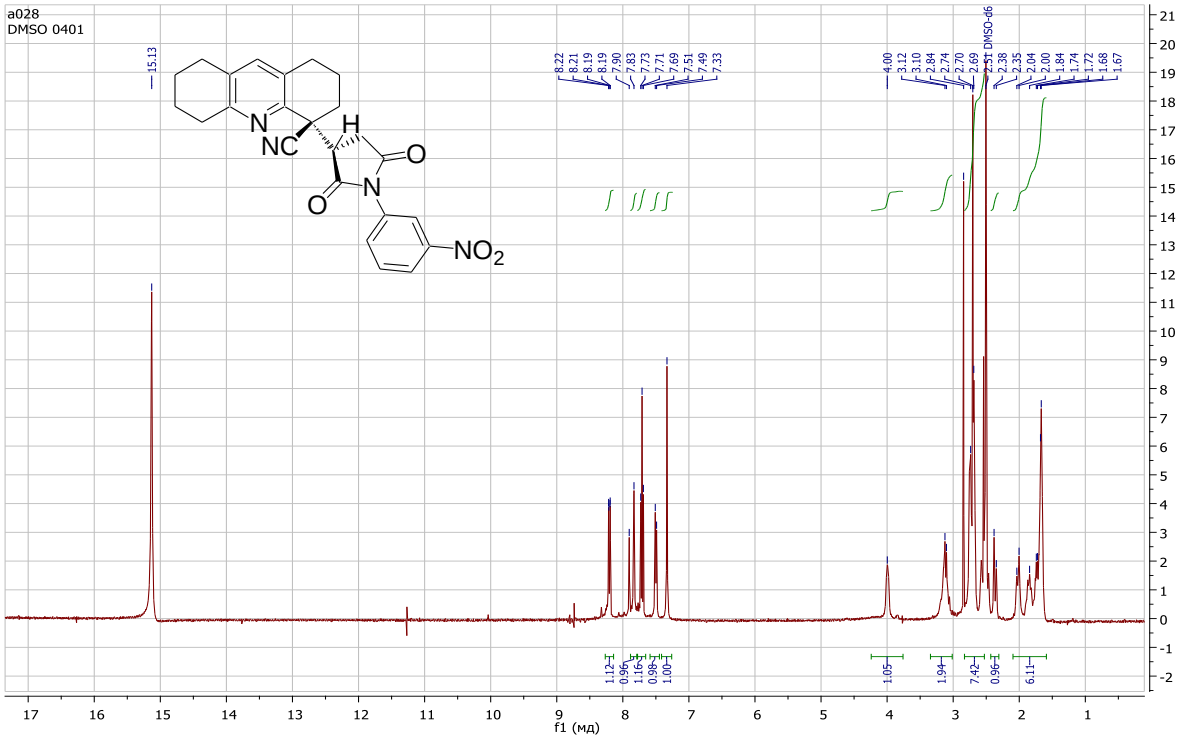
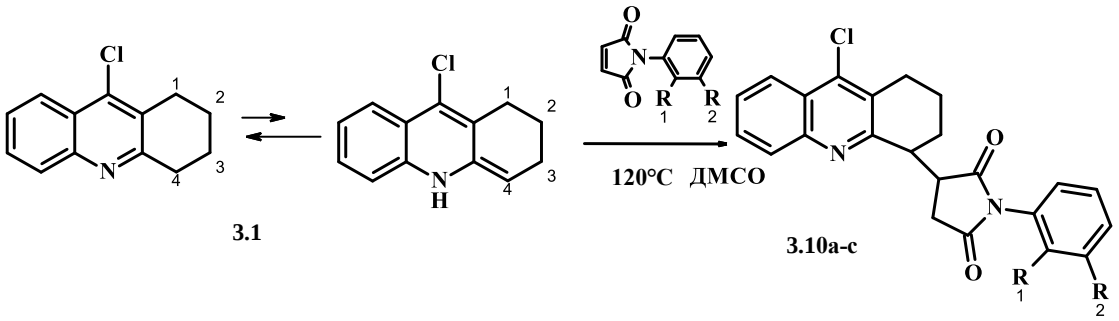


Рисунок 3.10 - Спектр ЯМР^{1}H (ДМСО-d_6/CF_3CO_2D, 400 MHz) (4S/4R)-4-[(3R/3S)-1-(3-нітрофеніл)-2,5-диоксопіролідин-3-іл)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилу **3.9c**



(3.10)

де: **3.10a** R^1=R^2=H; **b** R^1=NO_2 ,R^2= H; **c** R^1=H, R^2=NO_2

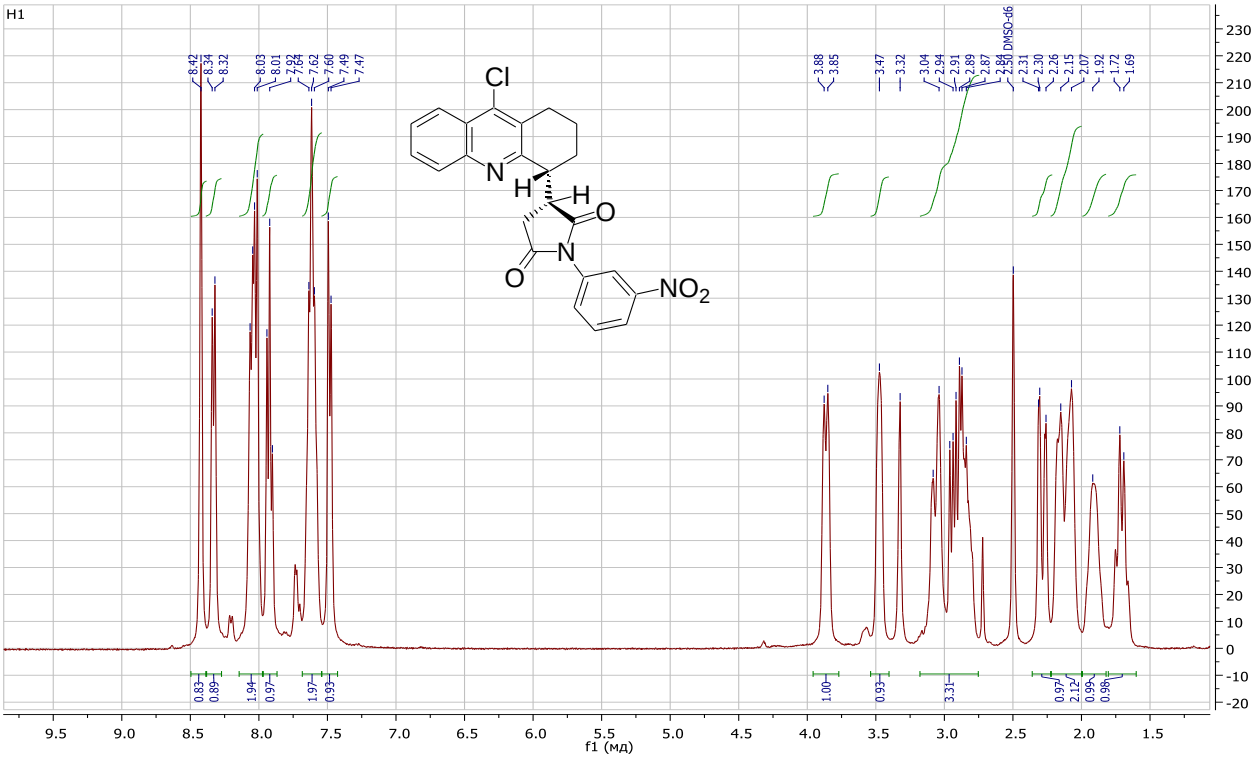


Рисунок 3.11- Спектр ЯМР^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) (3S/3R)-3-[(4R/4S)-9-хлоро-1,2,3,4-татрагідроаридин-4-іл]-1-(3-нітрофеніл)піролідин-2,5-діон **3.10c**

Як видно зі спектрів ЯМР ^{1}H карбонітрилу **3.9c** (рис. 3.10) та 9-хлортетрагідроакридину **3.10c** (рис. 3.11)**,** сигнали СН-протонів піролідинового фрагменту спостерігаються в області 4.00 м.д. та сигнали

протонів групи 4-С<u>Н</u> сполуки **3.10c** в області 3.00 м.д. Оскільки ці протони знаходяться на асиметричних атомах Карбону, то їх сигнали у спектрі подвоєні.

З аналізу експериментальних даних стає очевидним загальний характер реакції. Перевагами даного методу функціоналізації серед інших є простий метод проведення реакції у некаталітичних умовах та нескладне виділення продуктів. Для оптимізації процесу реакцію на прикладі сполуки **1.17** проводили з використанням різних розчинників, співвідношень реагентів, температури і часу реакції (таблиця 3.1).

Табл 3.1. - Оптимізація умов реакції отримання сполуки **3.9a**

№	**1.17** (ммоль)	N-фенілмалеімід (ммоль)	Розчинник (5 мл)	Час реакції	T(˚C)	Вихід **3.9a** (%)
1	5	5	PEG-400	4	110-115	47
2	5	5	PhMe	4	95-100	45
3	5	5	ДМФА	4	110-115	58
4	**5**	**5**	**ДМСО**	**4**	**110-120**	**65**
5	7,5	5	ДМСО	4	110-120	40
6	5	5	ДМСО	4	80-90	20
7	5	5	ДМСО	6	110-120	65
8	5	5	ДМСО	2	110-120	15

Структури отриманих сполук були підтверджені даними ІЧ-, ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії. Крім того, структуру та спосіб упаковки у кристал сполуки **3.10c** було встановлено за допомогою рентгеноструктрного ананалізу (рис.3.12 та 3.13), який показав, що сполука **3.10c** сформувала кристалічний сольват з хлороформом у співвідношенні 2:1.

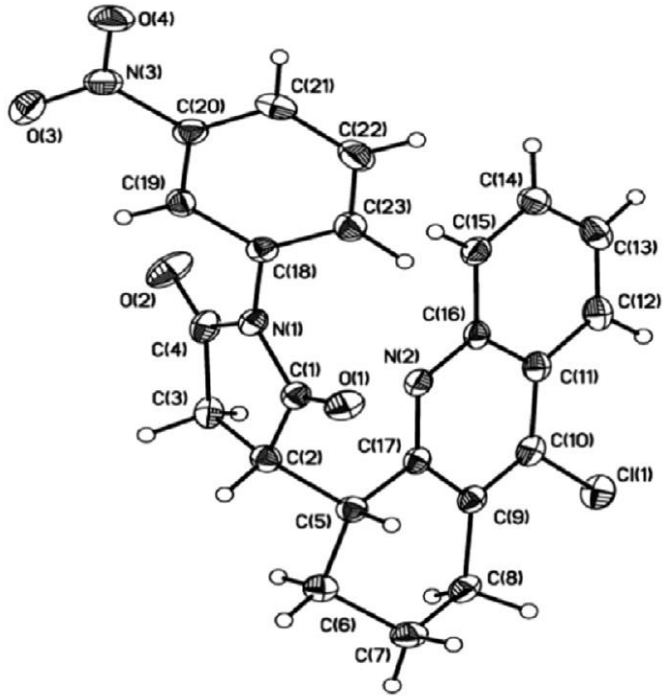


Рисунок 3.12 Загальний вид молекули **3.10c** за даними РСА.

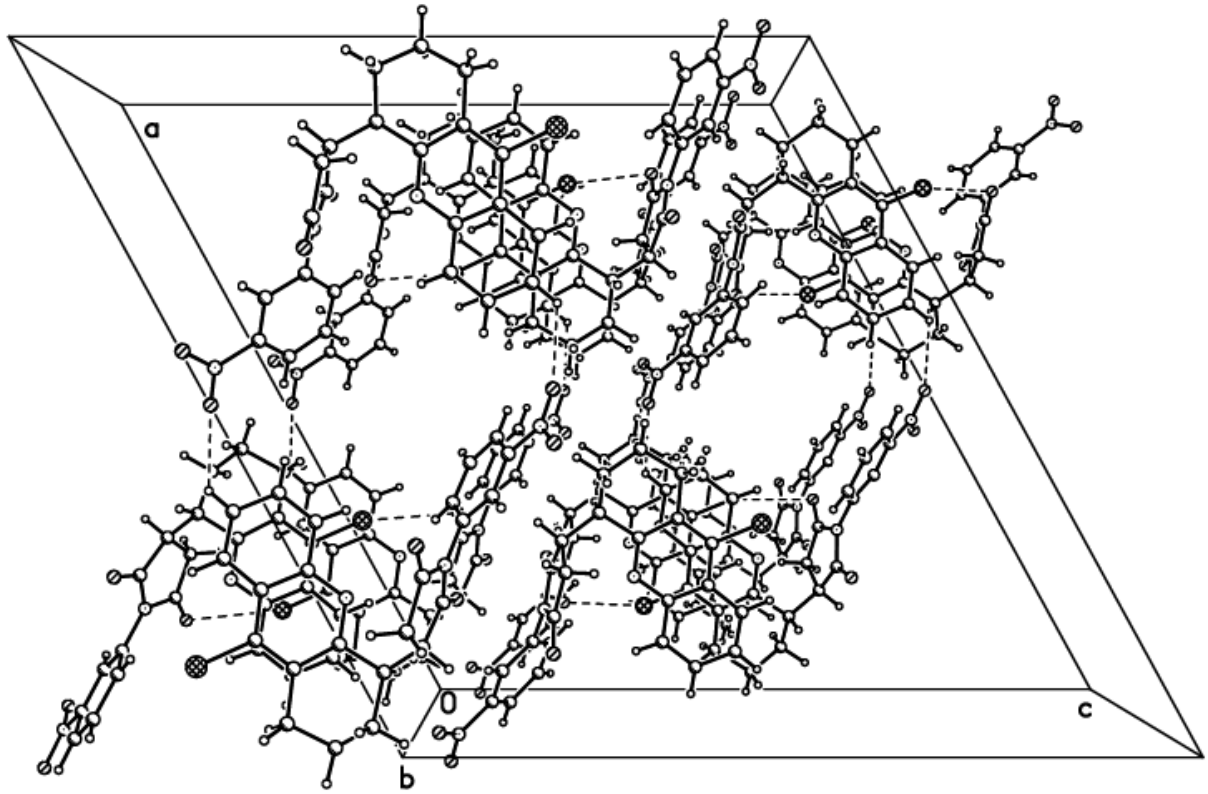
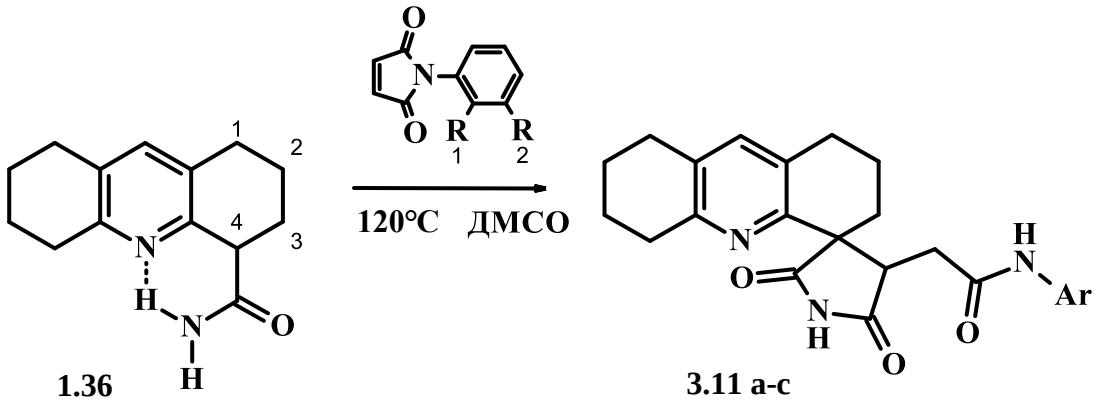


Рисунок 3.13 Фрагмент кристалічної упаковки сполуки **3.10c**, який демонструє шари молекул вздовж кристалографічної площини *ac*.

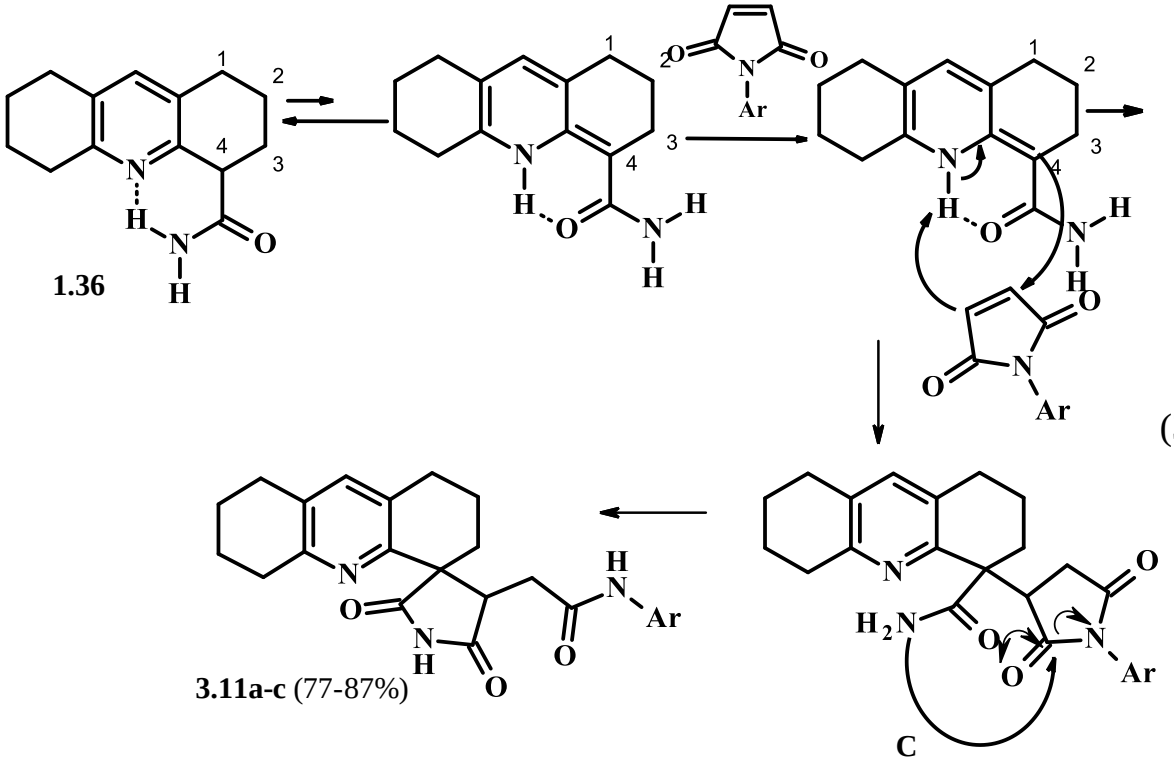
В результаті реакції октагідроакридин-4-карбоксаміду **1.36** в аналогічних умовах було виділено неочікувані продукти перегрупування **3.11a-c** (схема 3.11).



(3.11)

Рушійною силою протікання реакції переамідування є ентропійний фактор, оскільки утворений амід **3.11** має менше ступенів свободи і меншу внутрішню енергію системи ніж проміжний продукт приєднання **C** (схема 3.12). Зворотнє переамідування неможливе, оскільки вільна пара електронів на заміщеному амідному атомі Нітрогену в кінцевому продукті **3.11a-c** є менш нуклеофільна, ніж в незаміщеному аміді **C**, а атоми Карбону карбонільних груп імідного фрагменту є менш електрофільними через відсутність спряження з арильною сладовою. Протіканню зворотньої реакції також перешкоджають просторові фактори. Запропоновано шлях реакції функціоналізації карбоксаміду **1.36** (схема 3.12).

Представлена на схемі 3.12 реакція є спряженим приєднанням за механізмом Міхаеля. Нуклеофілом в даному випадку є карбоксамід **1.36** в єнамінній таутомерній формі, який приєднує N-заміщений арилмалеімід з активованим подвійним зв'язком.



(3.12)

де: **3.11a** $R^1=R^2=H$; **b** $R^1=NO_2$, $R^2=H$; **c** $R^1=H$, $R^2=NO_2$

В результаті аналізу будови утворених продуктів **3.11 a-c** було виявлено, що реакція не зупиняється на стадії утворення продукту приєднання, а протікає далі. Внутрішньомолекулярна рециклізація інтермедіату відбувається в результаті нуклеофільної атаки атомом Нітрогену амідної групи по електрофільному центру на атомі Карбону C=O групи піролідиндіонового фрагменту. В результаті узгодженого перегрупування відбувається розкриття піролідинового циклу за зв'язком CO-NAr та утворення нового NH-CO.

Структура та спосіб упаковки сполуки **3.11b** у кристал була встановлена за допомогою рентгеноструктурного аналізу (рис. 3.14 та 3.15).

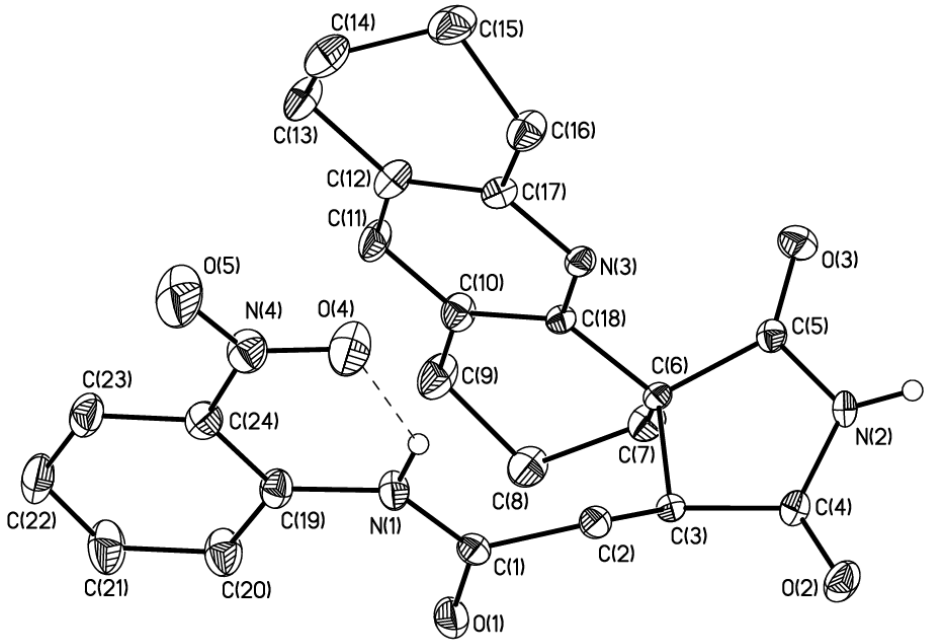


Рисунок 3.14. Загальний вид молекули **3.11b** в кристалі, демонстрація внутрішньомолекулярного зв'язку H N(1)–H···O(4) штриховою лінією. Неводневі атоми показані як ймовірність еліпсоїдів атомних зсувів (p = 0,5). Всі атоми водню, за винятком атомів H (N), опущені для ясності.

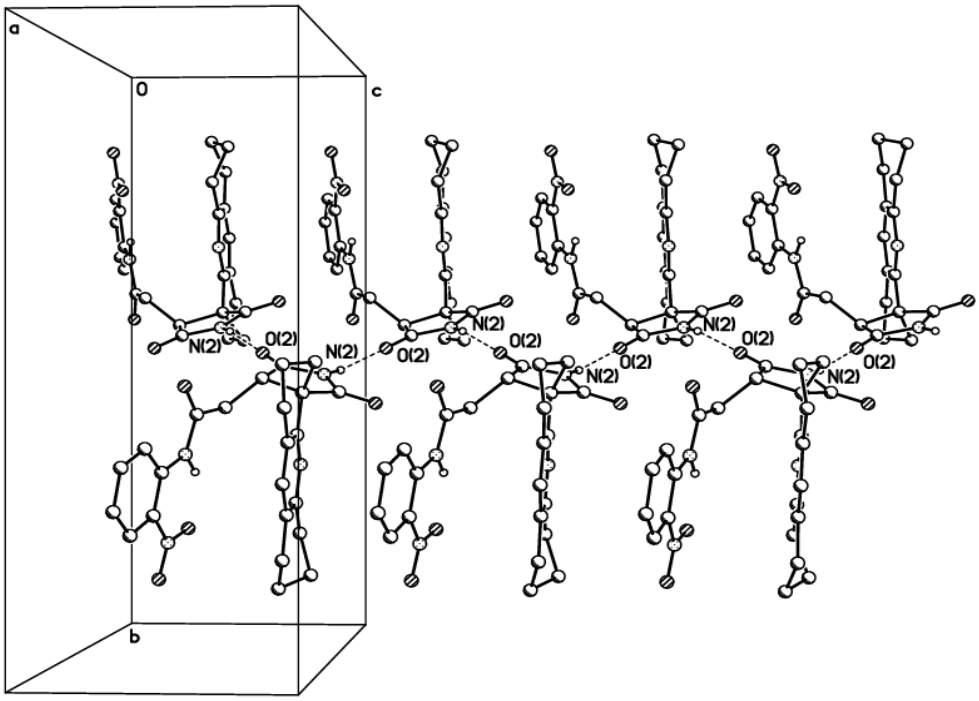


Рисунок 3.15. Фрагмент нескінченного водневозв'язанного ланцюга молекули **3.11b** в кристалі, що спостерігається вздовж вектору з

елементарною коміркою і стабілізованного міжмолекулярними N(2)-H…O(2) водневими зв'язками (показані пунктиром).

Причиною для проведення рентгеноструктурного аналізу **3.11b** була наявність двох різних сигналів в області слабкого поля, які відрізнялися більш ніж на 1 м.д (рис. 3.16). Наявність двох хіральних центрів в структурах продуктів **3.9a-c,** і **3.10a-c** допускає можливість формування чотирьох стереоізомерів. Проте, відсутність подвоєння сигналів в спектрі ЯМР ^{1}H передбачає, що тільки дзеркальні пари діастереомерів утворювалися в співвідношенні 1: 1 - S, R / R, S для сполук **3.9a-c**, **3.10a-c** та S, S / R, R для сполук **3.11 a-c**, на основі загальних припущень про формування стеричних мінімально навантажених продуктів і рентгенівських даних монокристалів.

Цікаво, що ЯМР ^{1}H спектри амідів **3.11a-c** показують значне розходження хімічних зсувів протонів амідних груп - більш ніж на 1 м.д. (рис. 3.16). Ці спектральні дані пояснюються утворенням водневих зв'язків між протонами амідних груп і атомом Оксигену нітрогрупи або малеімідного фрагменту в результаті утворення двох стереоізомерів (рис. 3.15).

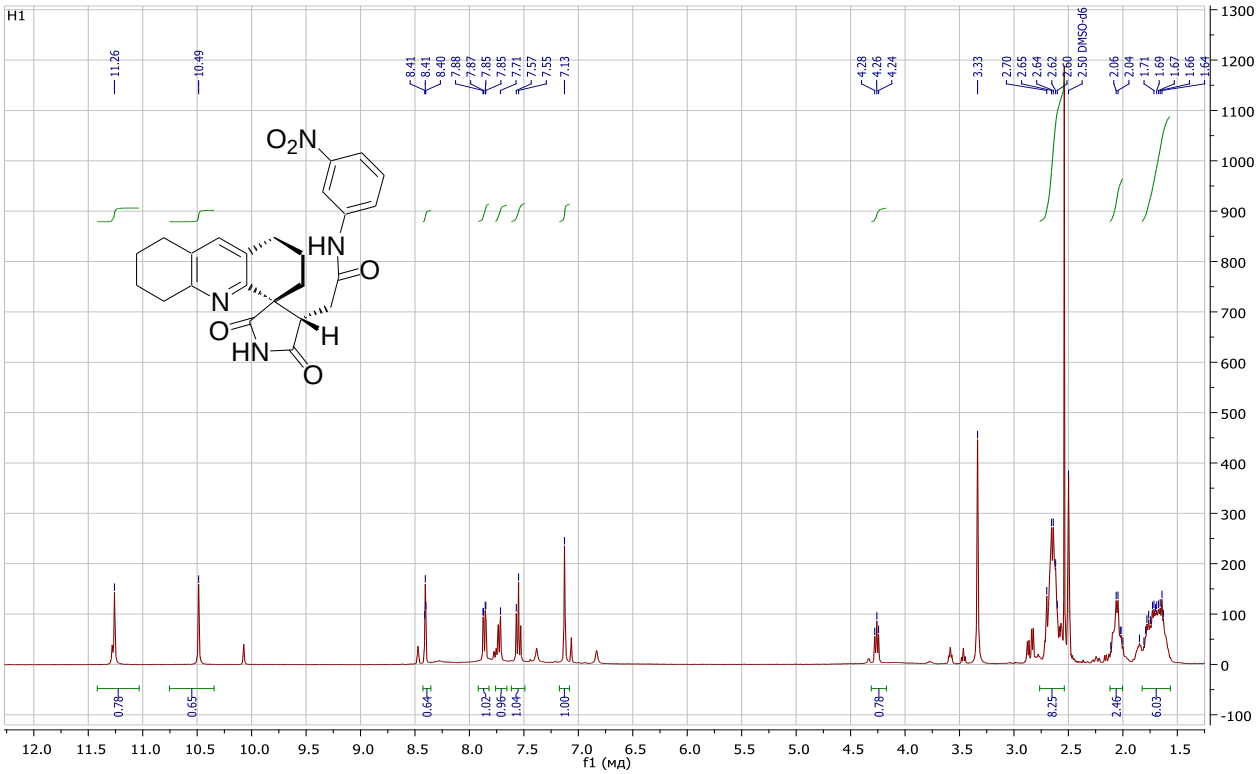


Рисунок 3.16 - ЯМР ^{1}H спектр (ДМСО -d_6, 400 MHz) сполуки **3.11c**

В спектрах ЯМР ^{13}C для всіх сполук сигнал карбонільних сукцинімідних фрагментів знаходяться в області 180 м.д. Всі отримані сполуки характеризуються наявністю піків молекулярних йонів в мас-спектрах.

Проведення цієї реакції без каталізатора стало можливим за рахунок таутомерії у сполуках **1.17**, **1.36**, **3.1.** Очевидно, що нуклеофільність атому Карбону 4-С в таутомерах є досить високою для легкого приєднання N-заміщених малеімідів за механізмом Міхаеля. В сполуках **1.17**, **1.36** утворення єнамінної таутомерної форми має бути полегшене через наявність у 4-му положенні електроноакцепторної групи, але, в свою чергу, утворює додаткові перешкоди для стеричних реакцій. Вихід аддуктів **3.9a-c**, **3.10a-c, 3.11a-c** приблизно однаковий, але для 1,2,3,4,5,6,7,8-гідроакридин-4-карбоксаміду **1.36** спостерігається дещо збільшений вихід продукту, що пов'язане зі стабілізацією єнамінної форми водневими зв'язками. Спроби отримати біс-заміщені сполуки для вихідних гідрованих акридинів **1.17**, **1.36**, **3.1** з використанням надлишку сукциніміду не вдались, а було виділено лише монозаміщені сполуки.

Експериментальна частина до розділу 3.3

Спектри ^{1}H ЯМР і ^{13}C ЯМР вимірювали на приладі BrukerAvance II 400 (400 МГц та 100 МГц для ^{1}H та ^{13}C, відповідно) в ДМСО-d_6, ДМСО-d_6 / CF_3CO_2D та $CDCl_3$ з Me_4Si як внутрішнім стандартом. Спектри SX були записані в гранулах KBr, використовуючи спектрометр (PerkinElmer) FT-IR спектрометр. Мас-спектри були записані на приладі MX1321 з безпосереднім вприскуванням зразка при температурі іонізаційної камери 200° С та іонізуючих електронів 70 еВ. Спектри FAB були записані на спектрометрі VG7070. Десорбція іонів з розчину зразків в мета-нітробензиловому спирті була реалізована променем атомів Аргону енергією 8 кеВ. Рентгенодифракційні дослідження монокристалів **3.10c** та **3.11b** були

проведені з використанням дифрактометра CCD від APEX II (MoKα-випромінювання, монохроматор з графітом, ω-скани). Дані щодо інтенсивності були інтегровані програмою SAINT [Bruker. APEXII.Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2008] і виправлені для поглинання та розпаду за допомогою SADABS [G.M. Sheldrick. SADABS. University of Göttingen, Germany, 1997]. Обидві структури були вирішені прямим методом і, відповідно, були очищені від F^2_{hkl} в межах ізотропно-анізотропного наближення. Всі розрахунки виконувалися за допомогою програмного забезпечення SHELX2014. Деякі дані кристалографії та деталі особливостей наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2- Дані кристалографії та деякі дрібні уточнення для структур **3.10c** та **3.11b**.

	3.10c	**3.11b**
Формула	$C_{24}H_{24}N_4O_5$	$C_{23.50}H_{18.50}Cl_{2.50}N_3O_4$
Молекулярна маса	448.47	495.54
T, K	120	120
Кристалічна система	Орторомбічний	Моноклінний
Простір групи	$Pna2_1$	C2/c
Z	4	8
a, Å	14.315(2)	26.677(2)
b, Å	19.086(3)	7.1134(5)
c, Å	7.5628(12)	26.027(3)
α, °	90	90
β, °	90	118.677(2)
γ, °	90	90
V, $Å^3$	2066.2(6)	4333.1(6)
d_{calc}, $g{\cdot}cm^{-3}$	1.442	1.519
μ, cm^{-1}	1.03	4.00
F(000)	944	2040
$2\theta_{max}$, °	60	60
Виміряні відображення	26526	18104

Незалежні відображення	6026	6337
незалежні відображення з $I>2\sigma(I)$	5245	4103
Кількість обраних параметрів	394	397
R_1	0.0584	0.0493
wR_2	0.1326	0.1166
GOF	1.132	1.015
Залишкова електронна щільність, $e\cdot Å^{-3}(d_{min}/d_{max})$	0.405/-0.318	0.536/-0.530

Синтез сполук 3.9a-c, 3.10a-c та **3.11a-c (**Загальний метод**):** Сполуку **1.17, 1.36** або **3.1**, (5 ммоль) і відповідного малеіміду (5 ммоль) розчиняють в 3мл ДМСО. Суміш нагрівають при 100-120°C впродовж 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури додають 20 мл води. Одержаний осад відфільтровують та кристалізують із ДМФА.

4-(2,5-Діоксо-1-фенілпіролідин-3-іл)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил (3.9a): Світло-жовті голки, вихід 2.5 г (65%). Т. пл. 154–156°C (ДМФА–H_2O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 1.59–2.09 (6H, м, 3CH_2); 2.35–2.40 (1H, м); 2.51–2.85 (7H, м); 3.02–3.16 (1H, м); 3.33–3.43 (1H, м); 3.70–3.75 (1H, м); 6.91 (2H, д, H-2,6 Ph); 7.23 (1H, с, H-9); 7.31–7.42 (3H, м, H-3,4,5 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м. д.: 19.7 (CH_2); 22.1 (CH_2); 22.3 (CH_2); 26.9 (CH_2); 27.6 (CH_2); 31.4 (CH_2); 32.3 (CH_2); 34.9 (CH_2 піролідин); 43.2 (C-4); 45.7 (CH піролідин); 120.8 (CN); 126.1 (CH Ph); 127.6 (CH Ph); 128.1 (CH Ph); 129.4 (C Ph); 131.8 (C Py); 131.9 (C Py); 138.1 (C-9); 148.1 (C Py); 154.6 (C Py); 174.2 (CO); 174.7 (CO). Спектр ЯМР ^{13}C DEPT-135, δ, м. д.: 19.7* (CH_2); 22.1* (CH_2); 22.3* (CH_2); 26.9* (CH_2); 27.6* (CH_2); 31.4* (CH_2); 32.3* (CH_2); 34.9* (CH_2 піролідин); 45.7 (CH пиролідин); 126.1 (CH Ph); 127.6 (CH Ph); 128.1 (CH Ph); 138.1 (C-9). ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 2938–2854 (–$(CH_2)_n$–), 2234 (CN), 1711 (CO). Мас-спектр, m/z (I, %): 386 $[M+H]^+$ (100), 359 $[M+H–HCN]^+$ (6).

(4S/4R)-4-[(3R/3S)-1-(2-Нітрофеніл)-2,5-диоксопіролідин-3-іл]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил (3.9b): білий порошок, $T_{пл}$ = 232–235ºС, вихід 64 %. Спектр ЯМР ^{1}H (400 MHz, ДМСО -d_6/CF_3CO_2D), δ, м.д. (J, Гц): 1.72–2.10 (6H, м, 2,6,7-CH_2), 2.36–2.42 (2H, м, CH_2), 2.52–2.78 (6H, м, 3CH_2), 3.26–3.32 (2H, м, CH_2 піролідин), 4.02–4.08 (1H, м, CH піролідин), 7.35 (1H, с, CH-9), 7.59–7.70 (2H, м, 2HAr), 7.79–7.92 (1H, м, HAr), 8.14 (1H, д, ^3J=7.3, HAr). ЯМР ^{13}C (100 MHz, ДМСО-d_6/CF_3CO_2D), δ, м.д.: 19.0, 22.3, 22.9, 26.9, 28.5, 28.9, 32.6, 32.8, 43.2, 45.7, 122.4, 124.4, 125.5, 127.4, 128.5, 130.8, 131.7, 137.2, 139.5, 151.1, 151.9, 154.1, 174.2 (CO), 174.6 (CO). ІЧ (KBr), ν, см$^{-1}$: 2948–2878 (аліфатичний C-H), 2231 (CN), 1710 (CO), 1530 і 1345 (NO_2). Мас-спектр (FAB), m/z (I, %): 431 $[M+H]^+$ (32). Знайдено, %: C 67.14; H 5.23; N 13.10. $C_{24}H_{22}N_4O_4$ Виміряно, %: C 66.97; H 5.15; N 13.02.

(4S/4R)-4-[(3R/3S)-1-(3-Нітрофеніл)-2,5-диоксопіролідин-3-іл]-1,2,3,4, 5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил (3.9c): безбарний порошок, $T_{пл}$ =215–217ºС, вихід 57 %. ЯМР ^{1}H (400 MHz, ДМСО-d_6/CF_3CO_2D), δ, м.д. (J, Гц): 1.67–2.06 (6H, м, 2,6,7-CH_2), 2.34–2.39 (2H, м, CH_2), 2.52–2.78 (6H, м, 3CH_2), 3.05–3.15 (2H, м, CH_2 піролідин), 3.98–4.03 (1H, м, CH піролідин), 7.33 (1H, с, CH-9), 7.50 (1H, д, ^3J=7.8, H-6Ar), 7.69–7.73 (1H, т, ^3J=8.2, H-5Ar), 7.90 (1H, с, H-2 Ar), 8.20 (1H, д, ^3J=8.3, H-4 Ar). ЯМР ^{13}C (100 MHz, ДМСО-d_6/CF_3CO_2D), δ, м.д.:19.5, 21.8, 22.1, 26.7, 27.4, 31.3, 34.5, 35.5, 43.1, 45.9, 121.1, 121.3, 122.9, 130.1, 130.3, 132.6, 132.8, 132.9, 138.8, 147.4, 147.6, 154.6, 174.2 (CO), 174.9 (CO). ІЧ (KBr), ν, см$^{-1}$: 2936–2870 (аліфатичний C-H), 2237 (CN), 1715 (CO), 1533 і 1352 (NO_2). Мас-спектр (FAB), m/z (I, %): 431 $[M+H]^+$ (98). Знайдено, %: C 67.16; H 5.21; N 13.12. $C_{24}H_{22}N_4O_4$ Виміряно, %: C 66.97; H 5.15; N 13.02.

(3S/3R)-3-[(4R/4S)-9-Хлоро-1,2,3,4-тетрагідроакридин-4-іл]-1-феніл-піролідин-2,5-діон (3.10a): жовтий порошок, $T_{пл}$ 203–205 ºС, вихід 58%. ЯМР ^{1}H (400 MHz, ДМСО -d_6), δ, м.д. (J, Гц): 1.69–2.27 (5H, м), 2.84–3.11 (3H, м), 3.34–3.44 (1H, м, CH), 3.83–3.86 (1H, м, CH), 7.38–7.78 (8H, м, H Ar), 8.09 (1H, д, ^3J=7.5, H Ar). ЯМР ^{13}C (100 MHz, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 21.9, 27.3, 28.1,

31.2, 43.5, 43.6, 123.6, 124.9, 126.7, 127.2, 127.8, 128.1, 128.5, 129.9, 130.1, 133.4, 140.7, 145.6, 159.1, 176.6 (CO), 179.1 (CO). ІЧ (KBr), ν, $см^{-1}$: 3065 (ароматичний С-Н), 2962–2870 (аліфатичний С-Н), 1707 (CO). Мас-спектр (FAB), m/z (I, %): 393 $[M+H\ (^{37}Cl)]^+$ (24), 391 $[M+H\ (^{35}Cl)]^+$ (58). Знайдено, %: С 70.77; Н 4.94; N 7.23. $C_{23}H_{19}ClN_2O_2$. Виміряно, %: С 70.68; Н 4.90; N 7.17.

(3S/3R)-3-[(4R/4S)-9-Хлоро-1,2,3,4-тетрагідроакридин-4-іл]-1-(2-нітрофеніл)піролідин-2,5- діон (3.10b): жовто-зелений порошок, $T_{пл}$ =177–180ºС, вихід 62 %. ЯМР ^1H (400 MHz, ДМСО -d_6), δ, м.д. (J, Гц): 1.66–2.48 (6Н, м), 2.98–3.19 (2Н, м), 3.57–3.61 (1Н, м, СН), 3.83–3.88 (1Н, м, СН), 7.65–7.82 (8Н, м, Ar). ЯМР ^{13}C (100 MHz, ДМСО-d_6), δ, м.д: 22.0, 27.0, 29.6, 31.4, 44.5, 45.3, 123.3, 125.6, 127.5, 128.1, 129.2, 129.9, 131.7, 135.0, 135.1, 136.7, 138.7, 140.5, 143.2, 145.1, 158.5, 176.8 (CO), 178.6 (CO). ІЧ (KBr), ν, $см^{-1}$: 2935–2861 (аліфатичний С-Н), 178 (CO), 1528 і 1345 (NO_2). Мас-спектр (FAB), m/z (I, %): 438 $[M+H\ (^{37}Cl)]^+$ (16), 436 $[M+H\ (^{35}Cl)]^+$ (42). Знайдено, %: С 63.53; Н 4.25; N 9.74. $C_{23}H_{18}ClN_3O_4$: Виміряно, %: С 63.38; Н 4.16; N 9.64.

(3S/3R)-3-[(4R/4S)-9-Хлоро-1,2,3,4-тетрагідроакридин-4-іл]-1-(3-нітрофеніл)піролідин-2,5-діон (3.10c): безбарвний порошок, $T_{пл}$ =216–218ºС (ДМФА), 130–133ºС (сольват з $CHCl_3$), вихід 75 %. ЯМР ^1H (400 MHz, ДМСО -d_6), δ, м.д. (J, Гц): 1.69–2.31 (5Н, м),2.84–3.04 (3Н, м), 3.46–3.48 (1Н, м, СН), 3.85–3.88 (1Н, м, СН), 7.48 (1Н, д, ^3J=7.8, Н Ar), 7.60–7.64 (2Н, т, ^3J=8.0, HAr), 7.90–7.94 (1Н, т, ^3J=8.0, HAr), 8.01–8.06 (2Н, м, 2Н Ar), 8.33 (1Н, д, ^3J=8.0, HAr), 8.42 (1Н, с, Н-2 Ar). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ, м.д.:1.52–1.68 (1Н, м),1.69–2.09 (1Н, м),1.94–2.08 (1Н, м), 2.21–2.35 (2Н, м), 2.38–2.48 (1Н, м), 2.85–3.01 (2Н, м), 3.24–3.30 (1Н, м, СН), 4.09–4.14 (1Н, м, СН), 7.42–7.65 (3Н, м, 3Н Ar), 7.76 (1Н, т, ^3J=8.2, HAr), 8.00 (1Н, д, ^3J=7.3, HAr), 8.16–8.19 (1Н, м, HAr), 8.32 (1Н, д, ^3J=8.2, Н Ar), 8.56 (1Н, с, Н-2 Ar). ЯМР ^{13}C (100 MHz, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 21.9, 27.3, 28.0, 31.2, 43.6, 43.7, 121.2, 122.9, 123.6, 124.9, 127.8, 128.4, 130.0, 130.1, 130.8, 132.9, 134.2, 140.8, 145.5, 148.2, 158.9, 176.3 (CO), 178.8 (CO). ІЧ (KBr), ν, $см^{-1}$: 2937–2867 (аліфатичний С-Н), 1710 (CO), 1530 і 1349 (NO_2). Мас-спектр (FAB), m/z (I, %): 438 $[M+H\ (^{37}Cl)]^+$ (8), 436

[M+H (^{35}Cl)]$^+$ (22). Знайдено, %: C 63.49; H 4.22; N 9.70. $C_{23}H_{18}ClN_3O_4$: Виміряно, %: C 63.38; H 4.16; N 9.64.

2-[(4S,4'S/4R,4'R)-2',5'-Диоксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1H-спіро [акридин-4,3'-піролідин-4'-іл]-N-фенілацетамід (3.11a): безбарвний порошок, $T_{пл}$ =240–241ºC, вихід 80 %. ЯМР ^{1}H (400 MHz, ДМСО-d_6), δ, м.д. (J, Гц): 1.66–1.75 (6H, м, 2,6,7-CH_2), 2.02–2.04 (2H, м, CH_2), 2.57–2.70 (8H, м, 1,3,5,8-CH_2), 4.14–4.18 (1H, дд, ^3J=7.9, ^3J=6.1 CH піролідин), 6.98–7.01 (1H, т, ^3J=7.4, H-4 Ph), 7.15 (1H, с, CH-9), 7.26–7.26 (2H, т, ^3J=7.9, H-3,5 Ph), 7.42 (2H, д, ^3J=7.6, H-2,6 Ph), 9.97 (1H, с, CONH), 11.23 (1H, с, NH). ЯМР ^{13}C (100 MHz, ДМСО -d_6), δ, м.д.: 19.2, 22.5, 23.0, 27.9, 28.1, 28.6, 32.1, 33.2, 49.1, 53.0, 119.4, 123.4, 128.9, 130.6, 130.7, 137.6, 139.3, 152.3, 154.4, 169.2 (CONH), 180.3 (CO), 181.3 (CO). ІЧ (KBr), ν, см$^{-1}$: 3310 і 3141 (NH), 3049 (ароматичний C-H), 2930–2875 (аліфатичний C-H), 1718 (CO). Мас-спектр (EI), m/z (I, %): 403 [M]$^+$ (65), 310 (23), 283 (100). Знайдено, %: C 71.62; H 6.29; N 10.46. $C_{24}H_{25}N_3O_3$: Виміряно, %: C 71.44; H 6.25; N 10.41.

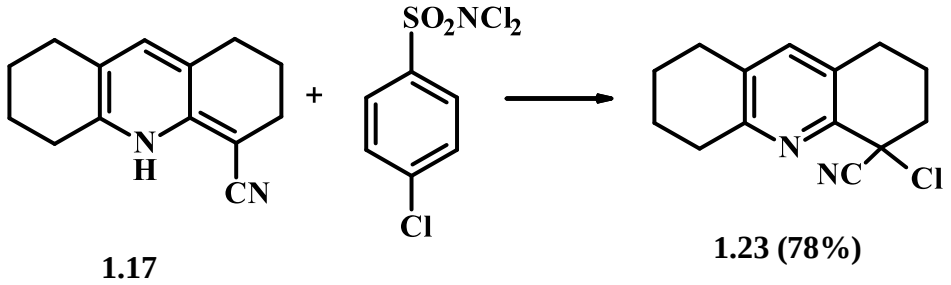
2-[(4S,4'S/4R,4'R)-2',5'-Диоксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1H-спіро[акридин-4,3'-піролідин]-4'-іл]-N-(2-нітрофеніл)ацетамід (3.11b): жовтий порошок, $T_{пл}$ = 248–250ºC, вихід 87 %. ЯМР ^{1}H (400 MHz, ДМСО -d_6), δ, м.д. (J, Гц): 1.66–1.81 (6H, м, 2,6,7-CH_2), 1.95–2.12 (2H, м, CH_2), 2.57–2.80 (8H, м, 1,3,5,8-CH_2), 3.40–3.43 (1H, т, ^3J=6.4, CH піролідин), 7.15 (1H, с, CH-9), 7.30–7.37 (1H, т, ^3J=7.8, Ar), 7.55 (1H, д, ^3J=8.8,H-6Ar), 7.65–7.68 (1H, т, ^3J=7.3, Ar), 7.91 (1H, д, ^3J=8.2, H-3 Ar), 9.98 (1H, с, CONH), 11.28 (1H, с, NH). ЯМР ^{13}C (100 MHz, ДМСО -d_6), δ, м.д.: 19.2, 22.5, 23.0, 27.8, 28.0, 32.1, 32.7, 33.8, 49.5, 53.9, 125.2, 125.3, 125.4, 130.2, 131.1, 131.4, 134.3, 137.9, 142.3, 150.6, 154.4, 169.7 (CONH), 179.9 (CO), 181.5 (CO). ІЧ (KBr), ν, см$^{-1}$: 3370 і 3274 (NH), 3050 (ароматичний C-H), 2950–2838 (аліфатичний C-H), 1708 (CO), 1544 і 1339 (NO_2). Мас-спектр (FAB), m/z (I, %): 449 [M+H]$^+$ (60). Знайдено, %: C 64.37; H 5.44; N 12.54. $C_{24}H_{24}N_4O_5$: Виміряно, %: C 64.28; H 5.39; N 12.49.

2-[(4S,4'S/4R,4'R)-2',5'-Диоксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1H-спіро[акридин-4,3'-піролідин]-4'-іл]-N-(3-нітрофеніл)ацетамід (3.11c): безбарвний порошок, $T_{пл}$ =186–189ºC, вихід 77 %. ІЧ (KBr), ν, $см^{-1}$: 3335 (NH), 2936–2872 (аліфатичний C-H), 1712 (CO), 1533 і 1350 (NO_2). ЯМР ^1H (400 MHz, ДМСО-d_6), δ, м.д. (J, Гц): 1.63–1.81 (6H, м, 2,6,7-CH_2), 2.00–2.11 (2H, м, CH_2), 2.60–2.70 (8H, м, 1,3,5,8-CH_2), 4.24–4.28 (1H, т, ^3J=6.3, CH піролідин), 7.13 (1H, с, CH-9), 7.53–7.57 (1H, т, ^3J=8.2, H-5 Ar), 7.71–7.74 (1H, д, ^3J=9.3, H-6Ar), 7.85–7.88 (1H, д, ^3J=8.2, H-4Ar), 8.41 (1H, с, H-2 Ar), 10.49 (1H, с, CONH), 11.26 (1H, с, NH). ЯМР ^{13}C (100 MHz, ДМСО -d_6), δ, м.д.: 19.1, 22.5, 22.9, 27.9, 28.0, 28.6, 32.1, 33.2, 49.0, 53.1, 113.3, 117.9, 125.1, 125.2, 130.4, 130.7, 137.6, 140.4, 148.2, 151.8, 154.4, 170.1 (CONH), 179.9 (CO), 181.8 (CO). Мас-спектр (FAB), m/z (I, %): 449 $[M+H]^+$ (48). Знайдено, %: C 64.35; H 5.45; N 12.57. $C_{24}H_{24}N_4O_5$: Виміряно, %: C 64.28; H 5.39; N 12.49.

3.4 Інші хімічні властивості октагідроакридин-4-карбонітрилу та октагідроакридин-4-карбоксаміду .

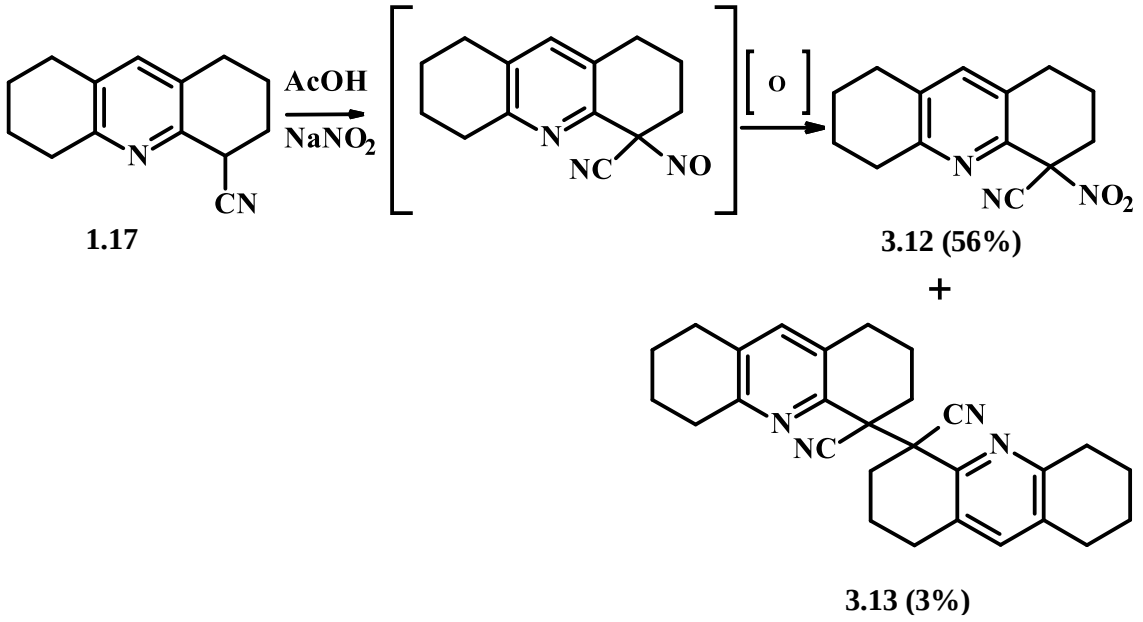
Карбонітрил **1.17**, отриманий в результаті прегрупування тетрагідроспірохіназолін-4-ону в умовах реакції Вільсмаєра-Хаака, має два активних центри - нітрильну групу та метиновий атом Карбону 4-С. Дана сполука привертає нашу увагу своєю реакційною здатністю, оскільки, як видно з аналізу літературних даних (розділ 1.3), важливість заміщених гідрованих акридинових систем у синтезі біологічноактивних препаратів, важко переоцінити. Дослідження хімічних властивостей карбонітрилу **1.17** необхідно провести з метою отримання сполук, які складно одержати іншим способом. Наприклад, октагідроакридин-4-хлоркарбонірил **1.23** отримано в роботі [60] шляхом перегрупування монохлорпохідного спіропіримідин-4-ону **1.8** в реакції Вільсмайєра-Хаака **(**схема 1.15, с.44), однак виходи цільового октагідроакридин-4-хлоркарбонірилу **1.23** були настільки низькими, що наявність даної сполуки вдалось зафіксувати лише за

допомогою GC-MS. Нам вдалось отримати сполуку **1.23** в індивідуальному виді та виміряти для неї спектри. Хлорування продили взаємодією карбонітрилу **1.17** з N,N- дихлорамідом п-хлорбензолсульфокислоти в хлористому метилені в якості розчинника (схема 3.13). В результаті реакції хлорпохідне **1.23** було отримано з 78% виходом. Реакція хлорування, відбувається в результаті електрофільного заміщення за механізмом приєднання - відщеплення.

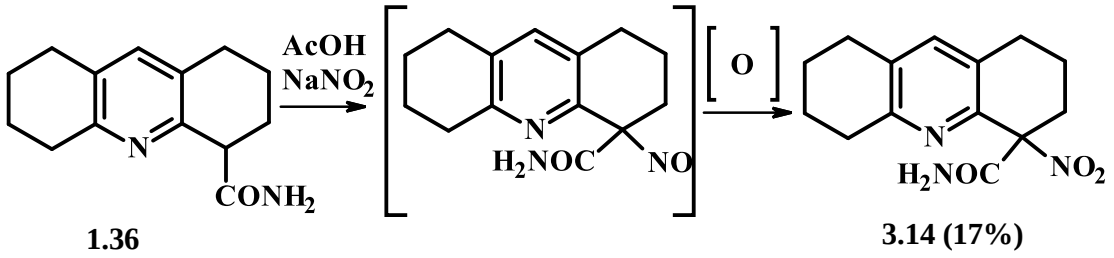


(3.13)

Цікавий результат було отримано при нітрозуванні нітрилу **1.17** нітритом натрію в оцтовій кислоті. Замість очікуваної нітрозосполуки було виділено суміш, що складалась в основному з нітропохідного **3.12** і невеликої кількості димеру **3.13** (приблизно 3%). Аналогічному нітруванню підлягає і амід **1.36**, але через його більшу лабільність в умовах взаємодії, вихід нітропохідного **3.14** не перевищує 17%. (схема 3.14 та 3.15)



(3.14)

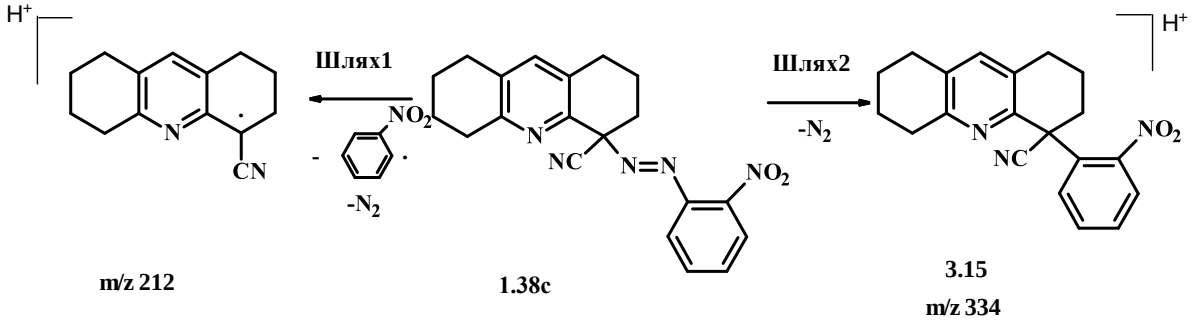


(3.15)

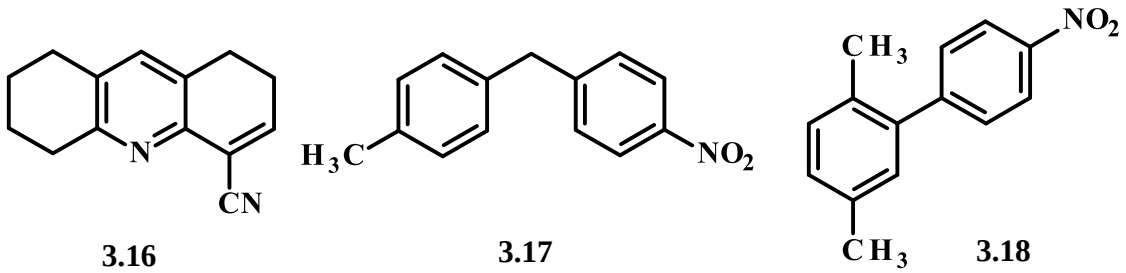
Нітропохідні **3.12** та **3.14** утворюються в результаті окиснення проміжніх нітрозосполук, про наявність яких свідчило яскраво-зелене забарвлення на початку реакції при додаванні нітриту натрію. Механізм утворення димеру **3.13** безсумнівно є радикальним. Цианакридиновий радикал, який в подальшому димеризується, ймовірно, утворюється за рахунок відриву атому Гідрогену від нітрилу **1.17** діоксидом Нітрогену.

Додатковим підтвердженням існування ціаноктагідроакридинового радикалу стало проведення термічного розкладу азосполук **1.38a-e** отриманих раніше (схема 1.25, с 50) [40]. Азосполуки **1.38a-e** розкладаються з виділенням молекули азоту при нагріванні до 140-155 ° С .

Основним напрямом розпаду сполук **1.38a-e** є відщеплення молекули азоту та арильного радикалу з утворенням радикалів з m/z 212 (шлях 1) Мінорним же напрямком фрагментації є елімінування молекули азоту з подальшою рекомбінацією утворених радикалів, при цьому утворюється сполука **3.15** з m/z 334 (для сполуки **1.38c**) (шлях 2) (схема 3.16). Дослідження термічного розпаду цих сполук проводилось при нагріванні в різних розчинниках. Так, в результаті термолізу сполуки **1.38a** в п-ксилолі по даним GC-MS утворюються наступні продукти: октагидроакридин-4-карбонитрил **1.17** (час утримання tR 3.97 хв, m/z 212 [M]+), гептагідроакридин **3.15** (tR 4.61 хв, m/z 210 $[M]^+$) та продукти рекомбінації арильних радикалів – сполуки **3.16** і **3.17** (tR 3.10 и 3.35 хв, m/z 227 $[M]^+$) (схема 3.17). Виділити отримані сполуки в аналітично чистому вигляді не вдалося.

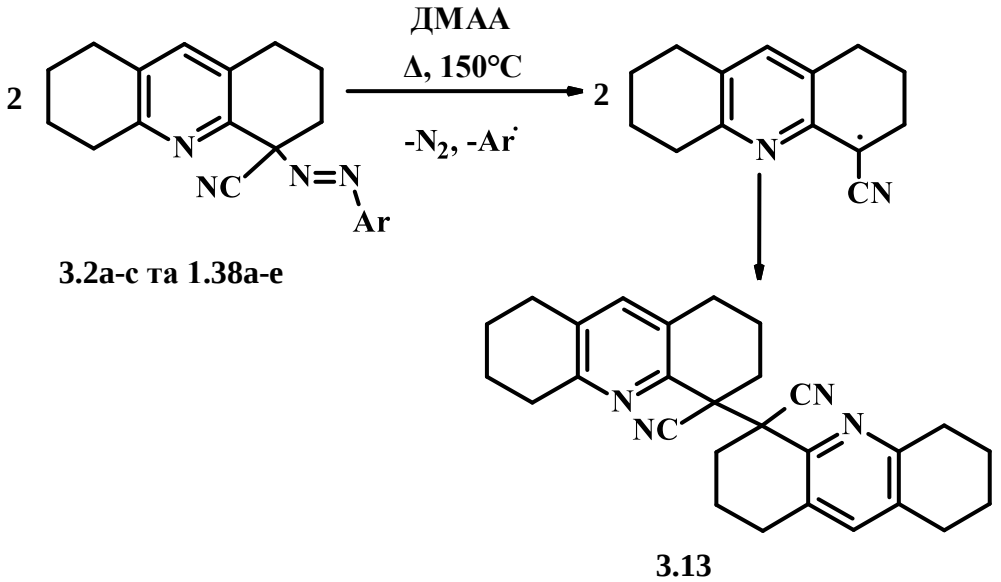


(3.16)



(3.17)

Радикали є дуже активними частинками і тому звичайно не виходять з клітки розчинника, в результаті чого в реакції був задіяний п-ксилол, який здатен утворювати стабільний бензильний радикал, це приводить до утворення сполуки **3.16**. Сполука **3.17** утворюється при арилуванні пара-ксилола по типу реакції Гомберга-Бахмана-Хея. З метою уникнення участі розчинника в реакції, було взято N,N-диметилацетамід (ДМАА). За даними LCMS в суміші продуктів термолізу сполук **1.38a-e** в ДМАА, крім загальних сигналів сполук **1.17** (tR 1.02 хв) та **3.16** (tR 1.27 хв), було також знайдено сигнал з m/z 423.1 $[M+H]^+$ (tR 1.65 хв), що відповідає масі димеру **3.13**, який утворився в результаті рекомбінації двох радикалів 4-циан-октагідроакридину. Сполуку 3.13 нам вдалося виділити в індивідуальному стані. На основі даних спектрів ЯМР ^{1}H та масс-спектрів встановлено її структуру, зображену на схемі 3.18.



(3.18)

3.2a Ar=C_6H_5; **3.2.b** Ar=n-$CH_3C_6H_4$;

3.2c Ar=n-$SO_2NH_2C_6H_4$

Таким чином, широкий спектр сполук різних класів, які вдалось отримати на основі продуктів перегрупувань 5',6',7',8'-тетрагидро-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'Н)-ону, демострує синтетичний та практичний потенціал даного дослідження.

Експериментальна частина до розділу 3.4

4-Хлор-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил (1.23). До розчину 2.12 г (0.01 моль) сполуки **1.17** в 5 мл CH_2Cl_2 повільно додають 2.60 г (0.01 моль) N,N-дихлораміду пара-хлорбензолсульфокислоти в 5 мл CH_2Cl_2. Суміш інтенсивно перемішують впродовж 30 хв, обробляють 5 мл 20% розчину Na_2SO_3. Органічний шар відділяють та випаровують. Залишок кристалізують з н-гексану. Вихід 1.92 г (78%). Безбарвний порошок. Т. пл. 80–83 °С. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.:1.53–2.03 (6H, м, 2,6,7-CH_2); 2.55–2.93 (8H, м, 1,3,5,8-CH_2); 7.35 (1H, с, H-9). ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 2983–2831 (–$(CH_2)_n$–), 2245 (CN). Мас-спектр, m/z (I, %): 248 $[M(^{37}Cl)]^+$ (4), 246 $[M(^{35}Cl)]^+$ (12), 211 $[M–Cl]^+$ (100), 184 $[M–Cl–HCN]^+$ (37).

4-Нітро-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил (3.12). До розчину 2.12 г (0,01 моль) сполуки **1.17** в 20 мл AcOH при перемішуванні та охолодженні повільно додають 3.00 г (0,043 моль) сухого $NaNO_2$. Суміш витримують при кімнатній температурі 30 хв, після чого виливають на лід і нейтралізують 15% розчином аміаку до pH 8–9. Осад, що утворився, відфільтровують та кристалізують з MeOH. Отримують 1.5 г (вихід 56%) безбарвного порошку $T_{пл.}$ = 125–128°C., який має домішку сполуки **3.13** (~3%) за даним мас-спектрометрії. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 1.68–2.01 (7H, м); 2.68–2.97 (9H, м); 7.23 (0.05H, с, H-9,9'); ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 2934–2865 (–$(CH_2)_n$–), 2234 (CN), 1560, 1363 (NO_2). 7.47 (0.97H, с, H-9). Мас-спектр, m/z (I, %): 258 $[M+H]^+$ (4), 212 $[M+H–NO_2]^+$ (100); Мас-спектр сполуки **3.13** , m/z (I, %): 422 $[M]^+$ (11), 423 $[M+H]^+$ (6).

2,2',3,3',5,5',6,6',7,7',8,8-Додека-гідро-4,4'-диакридин-4,4'(1H,1'H)-дикарбонітрил (3.13). Нагрівають суміш азосполуки 1г (0,0028 моль) **1.38c** з ДМАА до температури кипіння, після охолодження виливають на лід. Осад, що утворився кристалізують із ізопропілового спирту. Вихід 30%. Помаранчевий порошок. $T_{пл.}$= 130–133°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 1.52–1.93 (12H, м, 6CH_2); 2.52–2.87 (16H, м, 8CH_2); 7.23 (2H, с, H-9,9').

4-Нітро-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксамід (3.14). Отримували аналогічно сполуці **3.12**. Вихід 10%. Безбарвний порошок. Т пл. 185–188 °C (MeOH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 1.49–1.82 (6H, м, 2,6,7-CH_2); 2.62–2.83 (8H, м, 1,3,5,8-CH_2); 7.32 (1H, с, H-9); 7.38 (1H, с) і 7.62 (1H, с, NH_2). ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 3295, 3158 (NH_2), 2958–2834 (–$(CH_2)_n$–), 1707 (CO), 1541, 1370 (NO_2). Мас-спектр (EI), m/z (I, %): 229 $[M–NO_2]^+$ (94). Мас-спектр (FAB), m/z (I, %): 276 $[M+H]^+$ (24), 230 $[M+H–NO_2]^+$ (100).

Термоліз сполуки 1.38c. Метод I. Розчин 1 г (3 ммоль) сполуки **3.14a** в 7 мл пара-ксилолу кип'ятять впродовж 10–15 хв, після охолодження суміші до кімнатної температури додають5 мл н-гексана і проводять аналіз GC-MS.

Термоліз сполук 1.38a-e та 3.2 a,b,e. Метод II. Термоліз проводять аналогічно методу I, використовуючи в якості розчинника ДМАА при

150°C. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури суміш аналізують методом LC-MS або до суміші додають воду в результаті чого випадає продукт **3.13,** який кристалізують з н-гексана.

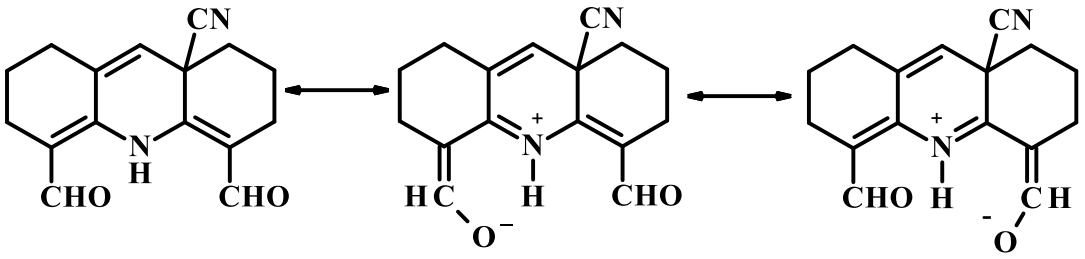
3.5 Реакційна здатність 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрилу

Азометини ряду карбазолу широко застосовуються в якості органічних лігандів [137-144], що дозволяє отримати просторово організовані молекули. Такі сполуки мають центри зв'язування перехідних матеріалів, на основі яких можуть бути створені високоефективні нанорозмірні сенсори. Тому велике значення має синтез прекурсорів - основ Шиффа з відповідною геометрією для створення хелатних комплексів з металами [145,146].

У розділах 3.1 та 3.2 були представлені результати дослідження реакційної здатності карбонітрилу **1.17**, в той час як синтетичний потенціал 4,5-диформил-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрилу **1.18** був абсолютно не вивчений. В більшій мірі це було пов'язане з низькими виходами диформілу **1.18** (10%), але знайдені нами умови для його селективного синтезу в реакції перегрупування тетрагідроспірохіназолінону **1.3** під дією реактиву Вільсмайєра (схема 1.12 с.44) створили можливість для дослідження реакційної здатності формільних груп карбонітрилу **1.18.**

Згідно спектральних даних представлених в літературі [39], атоми Оксигену формільних груп диформілу **1.18** утворюють водневий зв'язок з N - H групою, про що свідчить хімічний зсув сигналу протона NH групи - 13,03 м.д. За даними ІЧ-спектроскопії спостерігається зниження частоти поглинання формільних груп з 1740-1720 $см^{-1}$, характерної для альдегідних груп, до υ - 1667 $см^{-1}$, що свідчить про водневий зв'язок формільних груп з NH групою, як наслідок, це має приводити до зниження реакційної здатності даних груп. Згідно з даними РСА представлених в одній з перших статей [39], альдегідні C=O зв'язки подовжені до 1.219 Å в порівнянні із середнім

значенням довжин зв'язків C=O в альдегідах 1.192 Å, що також свідчить про наявність крос-спряження в будові сполуки **1.18** . З аналізу межових структур (схема 3.19)

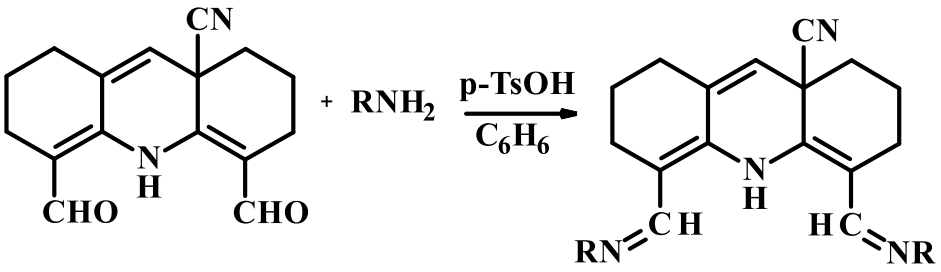


(3.19)

1.18

стає очевидним, що електрофільність атомів Карбону карбонільних груп значно знижена в порівнянні з альдегідної групою неспряженої з електронодонорним замісником. Отже, альдегідні групи в диформілі **1.18** являють собою вінілоги амідів і, з огляду на їх знижену реакційну здатність, було цікаво вивчити можливість утворення основ Шиффа, які мають дентантні центри для комплексоутворення.

З декількох варіантів проведення реакції [147-149] нами був обраний метод, що полягає у взаємодії з різними амінами в бензолі з азеотропною відгонкою води із застосуванням в якості каталізатора п-толуолсульфокислоти (схема 3.20) .



(3.20)

1.18 **3.19 a-j**

де R: **a**) Ph; **b**) п-$C_6H_4OCH_3$; **c**) п-$C_6H_4CH_3$; **d**) п-C_6H_4Cl; **e**) п-C_6H_4Br; **f**) C_6H_{11}; **g**) 3-піридил; **h**) 2 - піридил; **i**) о-$C_6H_4CH_3$; **j**) п-$C_6H_4NO_2$

Реакція диформіла **1.18** з двократним надлишком аміну і каталітичною кількістю п-TsOH протікає протягом 15 хвилин з утворенням основ Шиффа **3.19a-j,** виходи яких іноді сягають 90%. Контроль проходження реакції здійснювався за даними ТШХ. Будова отриманих сполук **3.19a-j** узгоджується з даними ЯМР ^{1}H спектроскопії, мас - спектрометрії. Сигнал протону NH в ЯМР ^{1}H спектрах сполук **3.19a-j** є дещо зміщеним в область слабкого поля 11,5м.д. у порівнянні з сигналом цього протону вихідного диформілу **1.18,** хімічний зсув якого відповідає значенню 13,0 м.д. Характерний сигнал протону групи CH піридинового циклу у вигляді синглету виявляється в області 5,5 м.д., у інтервалі 7,8 і 8,4 м.д. присутні сигнали двох азометинових протонів C<u>H</u>=NR (рис. 3.17).

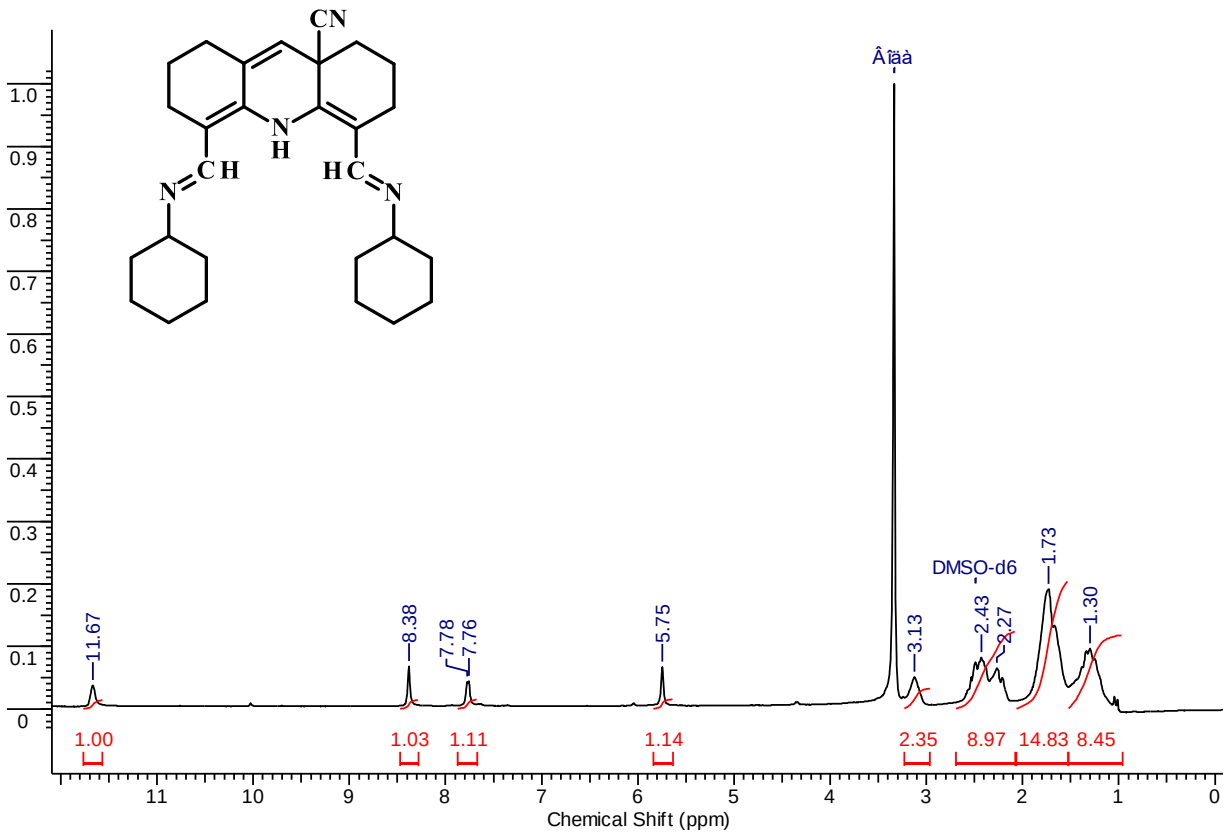
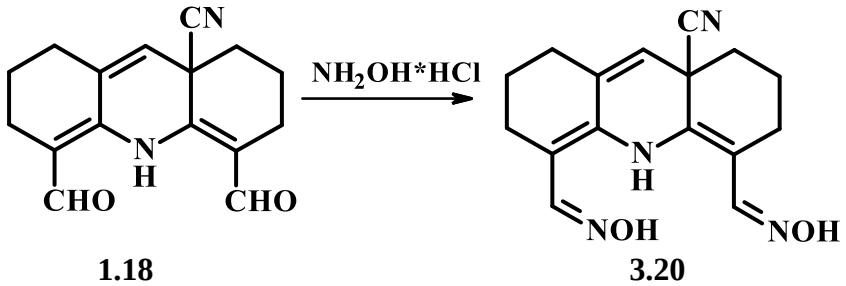


Рисунок 3.17 - Спектри ЯМР ^{1}H сполуки **3.19f**

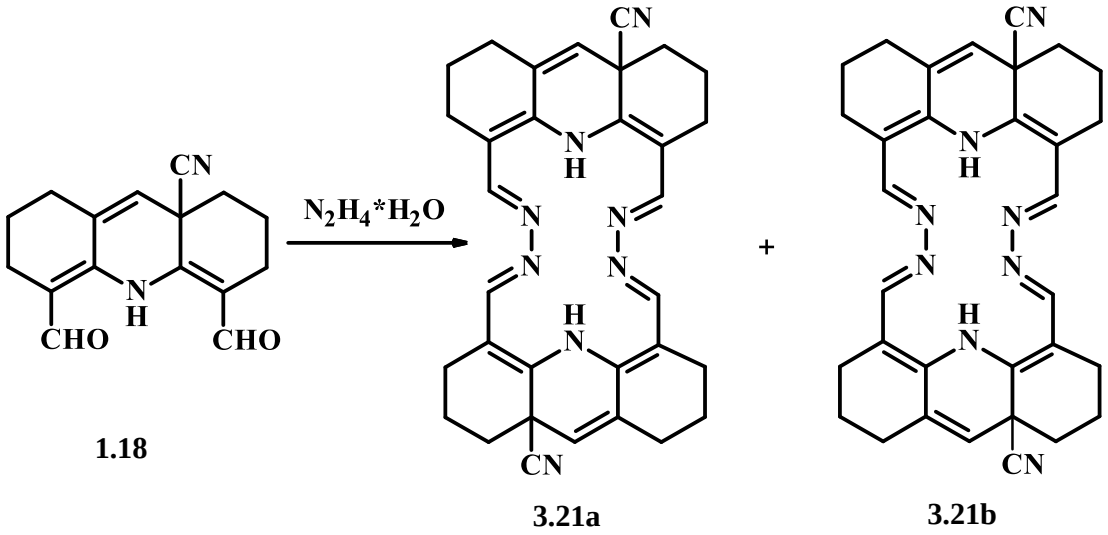
При взаємодії гидроксиламіна гідрохлориду з диальдегідом **1.18** було отримано безбарвний 4,5-біс[(*E*)-(гідроксиіміно)метил]-2,3,6,7,8,10-

гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрил **3.20**, який також завдяки своїй структурі представляє інтерес, як полідентантний ліганд (схема 3.21).



(3.21)

Темплатним синтезом диальдегіда **1.18** з гідразин гідратом на катіоні натрію - отримано продукт конденсації **3.21** – 2,3,5,7,8,9,15,16,18,19,20,21,22-додекагидро-4,6:19,17-диметенотетрабензо[d,g,m,p][1,2,6,10,11,15]-гексааза-циклооктадецин-4,19(1Н,14Н)-дикарбонітріл, який характеризується насиченим темно-зеленим кольором (схема 3.22).



(3.22)

Дана структура була запропонована на підставі даних ЯМР ^{1}Н і мас-спектрів. У слабкому полі спектра ЯМР ^{1}Н знаходяться сигнали протонів NH-груп у вигляді подвоених синглетів (15,0 та 14,6м.д.), а також сигнали азометинових протонів (7.64 і 7.70 м.д.). Мас-спектр характеризується наявністю піку молекулярного іона $[M]^+$ = 528. Катіон Натрію даному процесі, ймовірно виконує роль матриці для орієнтації молекул сполук, що

конденсуються. Для даної реакції характерним є кінетичний темплатний ефект, оскільки введення каталітичної кількості темплатного агенту в реакційну суміш сприяло утворенню макроциклічної сполуки **3.21** з дуже високою швидкістю. В результаті додавання води до реакціної суміші було виділено вільний полідентантній ліганд **3.21** з високими виходами.

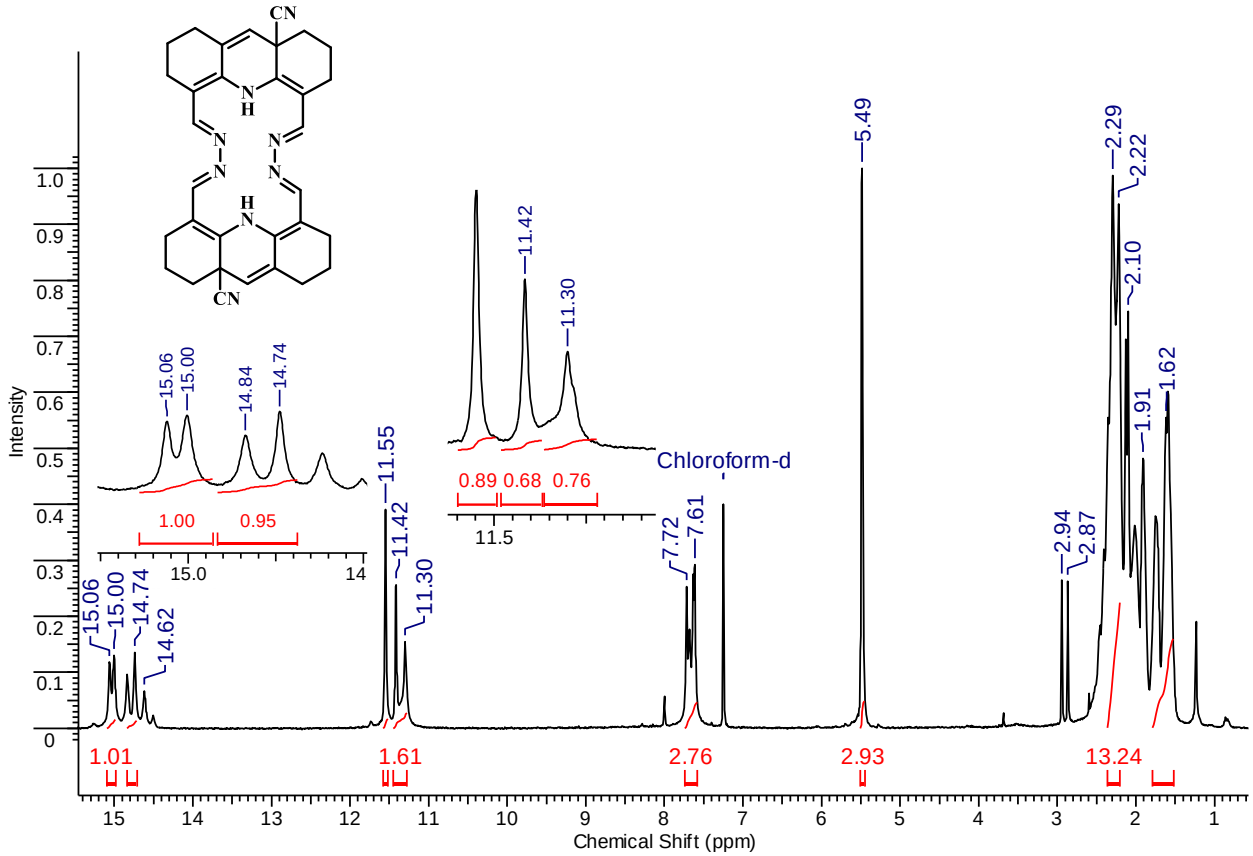


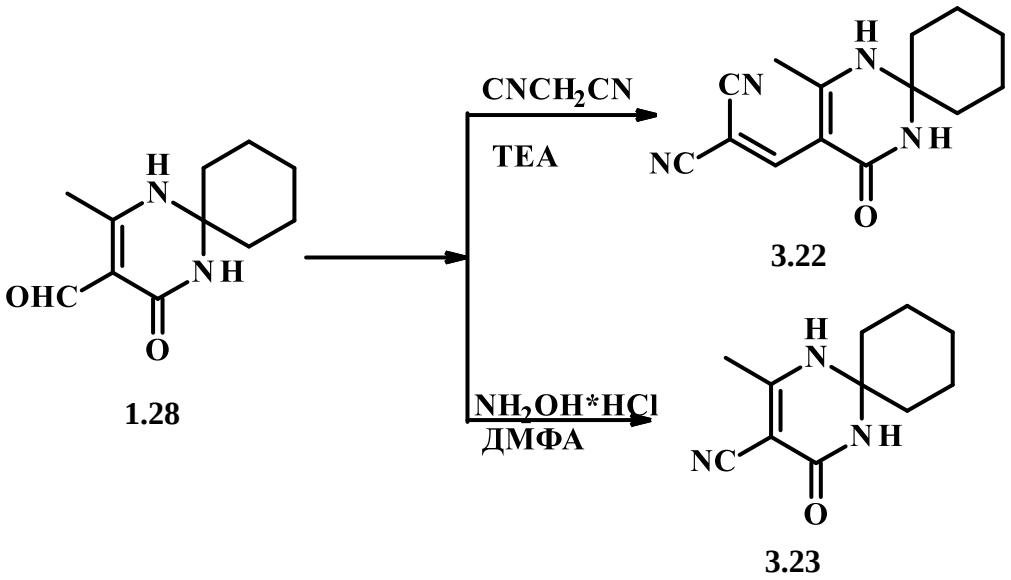
Рисунок 3.18 - Спектри ЯМР ^{1}H сполуки **3.21**

Раніше на кафедрі Технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів ДВНЗ УДХТУ повідомлялось про синтез альдегіду **1.28,** який також отримано в результаті перегрупування заміщеного піримідин-4-ону [40]. Альдегідна група спряжена з електроннодорним замісником (за даними РСА довжина C=O зв'язку становить 1,225 Å) (схема 3.23).

При порівнянні реакційної здатності альдегідів **1.18** та **1.28** різниця виявляється лише у реакції з СН-кислотами. Диальдегід **1.18** за жодних умов не вступає у реакції Кневенагеля, у той час як альдегід **1.28** реагує лише з сильними СН-кислотами [60]. Наприклад, в реакції альдегіда **1.28** з малононітрилом (схема 3.24) при каталізі ТЕА було отримано сполуку **3.22**

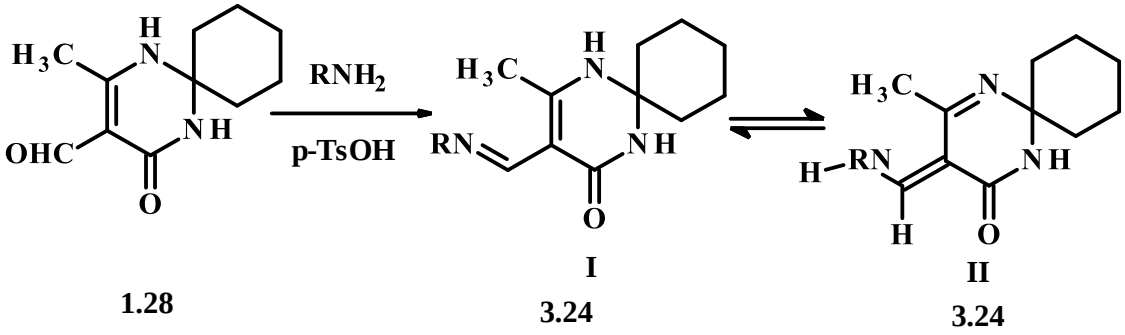
[60], а при кип'ятінні **1.28** в ДМФА з гідрохлоридом гідроксиламіну, минаючи стадію виділення оксиму, автори [60] отримували нітрил **3.23**. Раніше було відомо перетворення оксиму в нітрил у присутності концентрованої HCl [150] або при дії реагенту Вільсмайєра-Хаака безпосередньо на оксим [151, 152]. У даному випадку відщеплення води відбувалось аналогічно [153] в середовищі висококиплячих розчинників (схема 3.23).

Спроби отримати динітрил в аналогічних умовах при реакції диформілу **1.18** з гідроксиламін гідрохлоридом виявилися невдалими.

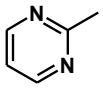


(3.23)

Натомість взаємодія альдегіду **1.28** з різними амінами при нагріванні в ацетонітрилі з каталітичними кількостями p-TsOH протягом години проводила до утворення основ Шиффа **3.24a-e** з хорошими виходами (схема 3.24).



(3.24)

де, a – R= C_6H_5 (70%); b – R= t-Bu (54%); c – R= н-Pr (67%); d – R=  (69%); e – R= (63%)

Відмінності у реакційній здатності альдегіда **1.28** та діальдегіда **1.18** свідчать про значно більший вплив спряження у діальдегіді **1.18** на його реакційну здатність з нуклеофільними реагентами. За рахунок ефекту спряження у діальдегіді **1.18** електрофільність атомів Карбону його формільних груп є дещо зниженою, що приводить до зниження реакційної здатності в реакціях з реагентами менш нуклеофільними ніж ароматичні аміни.

Експериментальна частина дорозділу 3.5.

Спектри ЯМР ^{1}H записані на приладі Bruker Avance II 400 (400 МГц) в розчині ДМСО-d_6, внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри отримані на приладі MX1321 з використанням системи прямого введення зразка при температурі камери іонізації 200˚С і енергії іонізуючих електронів 70 еВ. Спектри FAB реєструвалися на спектрометрі VG7070. Десорбція іонів з розчину зразків в м-нітробензиловому спирті здійснювалася променем атомів аргону з енергією 8 кеВ. Елементний аналіз виконано на приладі LECO CHNS-900. Температури плавлення визначені на приладі Тіле.

Загальна методика отримання основ Шиффа (3.19a-j): Диформіл похідне **1.18** (2.68 г, 0.01 моль) розчиняють в 30 мл бензолу, додають 0.02 моль аміну, 0.3 г p-TsOH і кип'ятять впродовж 15-50 хвилин з насадкою Діна-Старка. Реакційну суміш охолоджують і випарюють на роторі надлишковий бензол (~ 15 мл). Осад фільтрують і кристалізують з бензолу або спирту.

4,5-Біс[(E)-(феніліміно)метил]-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрил (3.19a): червоні голчаті кристали, $T_{пл}$ =168-170˚С. Вихід 43%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 2.2-2.6 (4H, м, 2CH_2); 1.7-2.0 (8H, м, 4CH_2); 7.0-7.4

(10H, м, 2$C_6\underline{H_5}$); 8.5 (1H,c,C<u>H</u>=NR); 8.1 (1H,c,C<u>H</u>=NR); 5.9 (1H,c,CH); 12.5 (1H,c, N<u>H</u>). Мас-спектр, m/z (I, %): 419 $[M+H]^+$(55). Знайдено, %: C 80.37; H 6.26; N 13.43. $C_{28}H_{26}N_4$. Вирахувано, %: C 80.35; H 6.26; N 13.39.

4,5-Біс{(E)-[(4-метоксифеніл)іміно]метил}-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрил (3.19b): помаранчеві кристали, $T_{пл}$ =193-194˚C. Вихід 51%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 3.8 (6H, c, 2CH_3); 2.2-2.6 (4H, м, 2CH_2); 1.7-2.0 (8H, м, 4CH_2); 6.5-6.9 (4H, м, $C_6\underline{H_4}$); 7.0-7.2 (4H, м, 4 $C_6\underline{H_4}$); 8.5 (1H,c,CH=NR); 8.1 (1H,c,CH=NR); 5.9 (1H,c,CH); 12.9 (1H,c, NH) . Мас-спектр, m/z (I, %): 479 $[M+H]^+$ (53). Знайдено, %: C 75.31; H 6.29; N 11.70. $C_{30}H_{30}N_4O_2$. Вирахувано, %: C 75.29; H 6.32; N 11.7.

4,5-Біс{(E)-[(4-метилфеніл)іміно]метил}-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрил (3.19c): помаранчеві кристали, $T_{пл}$ =170-172˚C. Вихід 51%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 2.1 (6H, c, 2CH_3); 2.6-2.4 (4H, м, 2CH_2); 1.6-1.9 (8H, м, 4CH_2); 6.7-7.0 (4H, м, $C_6\underline{H_4}$); 7.1-7.3 (4H, м, $C_6\underline{H_4}$); 8.6 (1H,c,CH=NR); 8.1 (1H,c,CH=NR); 6.0 (1H,c,CH); 12.6 (1H,c, NH). Мас-спектр, m/z (I, %): 447 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 80.68; H 6.79; N 12.56. $C_{30}H_{30}N_4$. Вирахувано, %: C 80.68; H 6.77; N 12.55.

4,5-Біс{(E)-[(4-хлорофеніл)іміно]метил}-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрил (3.19d): жовта кристалічна речовина, $T_{пл}$ =186-188˚C. Вихід 77%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 2.1-2.4 (4H, м, 2CH_2); 1.6-1.9 (8H, м, 4CH_2); 6.8-7.0 (4H, м, $C_6\underline{H_4}$); 7.1-7.4 (4H, м, $C_6\underline{H_4}$); 8.5 (1H,c,CH=NR); 8.0 (1H,c,CH=NR); 5.9 (1H,c,CH); 12.6 (1H,c,NH). Мас-спектр, m/z (I, %): 487 $[M]^+$ (35). Знайдено, %: C 68.99; H 4.95; N 11.49. $C_{28}H_{24}Cl_2N_4$. Вирахувано, %: C 69.00; H 4.96; N 11.49.

4,5-Біс{(E)-[(4-бромофеніл)іміно]метил}-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрил (3.19e): кристалічна речовина темно-жовтого кольору, $T_{пл}$ =220-221˚C. Вихід 47%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 2.1-2.4 (4H, м, 2CH_2); 1.6-1.9 (8H, м, 4CH_2); 7.0-7.2 (4H, м, $C_6\underline{H_4}$); 7.3-7.5 (4H, м, $C_6\underline{H_4}$); 8.7 (1H, c, CH=NR); 8.9 (1H, c, CH=NR); 5.9 (1H, c, CH); 13.0 (1H, c, NH). Мас-

спектр, m/z (I, %): 577 $[M+H]^+$ (27). Знайдено, %: C 58.33; H 4.18; N 9.75. $C_{28}H_{24}Br_2N_4$. Вирахувано, %: C 58.35; H 4.20; N 9.72.

4,5-Біс[(E)-(циклогексиліміно)метил]-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрил (3.19f): жовті кристали, $T_{пл}$ =189-190°C. Вихід 43%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 2.2-2.6 (4H, м, $2CH_2$); 1.7-2.0 (8H, м, $4CH_2$); 7.0-7.4 (10H, м, $2C_6\underline{H_5}$); 8.5 (1H, с, C<u>H</u>=NR); 8.1 (1H, с, C<u>H</u>=NR); 5.9 (1H, с, CH); 12.5 (1H, с, N<u>H</u>). Мас-спектр, m/z (I, %): 419 $[M+H]^+$(55). Знайдено, %: C 78.08; H 8.88; N 13.04. $C_{28}H_{38}N_4$. Вирахувано, %: C 78.10; H 8.89; N 13.01.

4,5-Біс[(E)-(піридил-3-іліміно)метил]-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрил (3.19g): червоні кристали, $T_{пл}$ =200-202°C. Вихід 44%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 1.9-2.2 (4H, м, $2CH_2$); 1.4-1.7 (8H, м, $4CH_2$); 7.4-7.6 (4H, м, $C_6\underline{H_4}$); 8.1-8.3 (4H, м, $C_6\underline{H_4}$); 8.0 (1H, с, C<u>H</u>=NR); 8.4 (1H, с, C<u>H</u>=NR); 5.8 (1H, с, CH); 12.7 (1H, с, N<u>H</u>). Мас-спектр, m/z (I, %): 421 $[M+H]^+$(100). Знайдено, %: C 74.23; H 5.76; N 19.99. $C_{26}H_{24}N_6$. Вирахувано, %: C 74.26; H 5.75; N 19.98.

4,5-Біс[(E)-(піридил-2-іліміно)метил]-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрил (3.19h): червоні кубічні кристали, $T_{пл}$ =205-206°C. Вихід 83%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 1.8-2.4 (6H, м, $3CH_2$); 1.3-1.7 (6H, м, $3CH_2$); 7.0 (2H, м, $C_6\underline{H_4}$); 7.2 (2H, м, $C_6\underline{H_4}$); 8.1 (2H, м, $C_6\underline{H_4}$); 8.3 (2H, м, $C_6\underline{H_4}$); 7.5 (1H, с,C<u>H</u>=NR); 7.8 (1H, с, C<u>H</u>=NR); 6.0 (1H, с, CH); 11.9 (1H, с, N<u>H</u>). Мас-спектр, m/z (I, %): 421 $[M+H]^+$(40). Знайдено, %: C 74.28; H 5.78; N 19.96. $C_{26}H_{24}N_6$. Вирахувано, %: C 74.26; H 5.75; N 19.98.

4,5-Біс{(E)-[(2-метилфеніл)іміно]метил}-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрил (3.19i): світло-жовта кристалічна речовина, $T_{пл}$ =210-211°C. Вихід 53%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 2.2-2.4 (6H, м, $3CH_2$); 1.2-1.8 (6H, м, $3CH_2$); 7.2-7.6 (4H, м, $C_6\underline{H_4}$); 7.9-8.3 (4H, м, $C_6\underline{H_4}$); 8.1 (1H,с,C<u>H</u>=NR); 8.6 (1H,с,C<u>H</u>=NR); 5.9 (1H,с,CH); 13.1 (1H,с, N<u>H</u>). Мас-спектр, m/z (I, %): 447 $[M+H]^+$ (10). Знайдено, %: C 80.72; H 6.74; N 12.51. $C_{30}H_{30}N_4$. Вирахувано, %: C 80.68; H 6.77; N 12.55.

4,5-Біс{(E)-[(4-нітрофеніл)іміно]метил}-2,3,6,7,8,10- гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрил (3.19j): коричнева кристалічна речовина, $T_{пл}$ =189-190°C. Вихід 51%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 2.1-2.2 (6H, м, 3CH_2); 1.4-1.9 (6H, м, 3CH_2); 7.1-7.3 (4H, м, $C_6\underline{H}_4$); 7.5-7.8 (4H, м, $C_6\underline{H}_4$); 8.1 (1H, с, C<u>H</u>=NR); 8.6 (1H,с,C<u>H</u>=NR); 5.9 (1H,с,CH); 13.2 (1H, с, N<u>H</u>). Мас-спектр, m/z (I, %): 511 $[M+H]^+$(9). Знайдено, %: C 65.86; H 5.11; N 16.49. $C_{28}H_{26}N_6O_4$. Вирахувано, %: C 65.88; H 5.10; N 16.47.

4,5-Біс[(E)-(гідроксиіміно)метил]-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітріл (3.20): Диформільное похідне **1.18** (2.68 г, 0.01 моль) розчиняють в 30 мл i-PrOH, додають 1.7 г (0.025 моль) гідроксиламін гідрохлориду і кип'ятять впродовж 2 годин. При охолодженні з реакційної маси утворюється світло-жовтий осад, який фільтрують і кристалізують з ацетонітрилу. $T_{пл}$ =154-156°C. Вихід 35%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 10.64 (1H, с, NH); 8.74 (1H, с, OH); 8.43 (1H, с, OH); 6.27 (2H, с, 2C<u>H</u>=NR); 5.56 (1H, с, C<u>H</u>); 2.31-2.38 (4H, м, 2CH_2); 1.63-1.81 (8H, м, 4CH_2). Знайдено, %: C 64.11; H 6.09; N 18.74. $C_{16}H_{18}N_4O_2$. Вирахувано, %: C 64.41; H 6.08; N 18.78.

19-Ціано-2,3,5,7,8,9,14,15,16,18,19,20,21,22-тетрадекагідро-4,6:19,17-діметенотетрабензо[d,g,m,p][1,2,6,10,11,15]-гексаазаціклооктадецін-4(1H)-карбонітріл (3.21): Диформільное похідне **1.18** (2.68 г, 0.01 моль) розчиняють в діоксані, додають 0,02 моль гідразин гідрату та водний розчин лугу (0,01моль), суміш кип'ятять впродовж 30 хвилин. При охолодженні реакційну суміш виливають у воду, осад продукту **3.21** фільтрують і кристалізують з ДМФА. Темно-зелена кристалічна речовина, $T_{пл}$ =265-270°C. Вихід 54%. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$ δ, м. д.: 2.25-2.6 (16H, м, 4CH_2); 1.5-2.2 (8H, м, 4CH_2); 7.61 і 7.64 (1H, с, C<u>H</u>-Pyr); 7.70 і 7.72 (1H, с, C<u>H</u>-Pyr); 11.55 (1H, с, CH); 11.42 (1H, с, CH); 11.30 (1H, с, CH); 14.74 і 14.84 (1H,с, N<u>H</u>); 15.00 і 15.06 (1H,с, N<u>H</u>). Мас-спектр, m/z (I, %): 528 $[M]^+$(34). Знайдено, %: C 72.73; H 6.10; N 21.26. $C_{32}H_{32}N_8$. Вирахувано, %: C 72.70; H 6.10; N 21.20.

ВИСНОВКИ

У результаті проведених досліджень встановлено особливості перегрупування 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів під дією електрофільних реагентів, які критичним чином залежать від їх будови; в ході роботи досліджено хімічні властивості продуктів, отриманих на основі 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-она.

1. Перегрупування 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака на прикладі 1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопента[d]піримідин]-4'(3'Н)-она та його ціанетильованого аналога приводить до утворення ціанпохідних бісанельованих піридинів, а у випадку 6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2-піроло[3,4-d]піримідин-4(3Н)-она, 1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-она та 2,2-диметил-2,3-дигідрохіназолін-4(1Н)-она, в конденсованому циклі яких відсутній активний центр для формілювання - до 1-циклогекс-1-ен-1-іл-6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,4-d]піримідин-4-она, N-циклогекс-1-ен-1-іл-2-(циклогексиліденаміно)- бензаміда та N-[(1E)-(диметиламіно)метилен]-2-{[(1Z)-1-метилпроп-1-ен-1-іл]аміно}бензаміда.

2. Встановлено, що 6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідро[1,2-піроло[3,4-d]піримідин-4(3Н)-они перегруповуються під дією $POCl_3$ з утворенням похідних 4-амінопіридину.

3. Октагідроакридин-4-карбоксамід в наслідок імін-єнамінної таутомерії взаємодіє з солями арилдіазонію з утворенням, в залежності від умов проведення реакції, 4-[арилдіазеніл]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксамідів або арилгідразонів (4E)-2,3,5,6,7,8-гексагідроакридин-4(1Н)-ону. Циклогексанон-2-карбоксамід в реакції з солями арилдіазонію завжди утворює N-арилгідразони-7-оксогептанової кислоти.

4. Індолізація арилгідразонів (4E)-2,3,5,6,7,8-гексагідроакридин-4(1Н)-ону та N-арилгідразонів-7-оксогептанових кислот за методом Фішера приводить до утворення пентациклічних сполук − нітро-6,8,9,10,11,13-

гексагідро-5Н-індоло[3,2-с]акридинів та заміщених 1Н-індол-3-іл-бутанових кислот.

5. В результаті взаємодії заміщених гідрованих акридинів з N-заміщеними малеімідами в реакції аза-єнового синтезу утворюються 4-(2,5-діоксо-1-фенілпірролідин-3-іл)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрили та (3S/3R)-3-[(4R/4S)-9-хлоро-1,2,3,4-тетрагідроакридин-4-іл]-1-фенілпіролідин-2,5-діони. У випадку октагідроакридин-4-карбоксаміду реакція не зупиняється на утворенні продуктів приєднання за реакцією Міхаеля, а протікає далі з утворенням більш стійких 2-[(4S,4'S /4R, 4'R)- 2', 5'-діоксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1Н-спіро[акридин-4,3'-піролідин]-4'-іл]-N-арил-ацетамідів.

6. Показано, що 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрил, незважаючи на знижену електрофільність атомів Карбону формільних груп, легко вступає в реакцію з амінами з утворенням просторово організованих основ Шиффа та макроциклічної сполуки з центрами зв'язування перехідних металів.

7. Дослідження біологічних властивостей виявило серед синтезованих сполук 2,3,3-триметил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1Н-піроло[3,4-b]хінолін-9-амін з вираженою нейротропною активністю та N-арилгідразони-7-оксогептанової кислоти з високим рівнем біологічної активності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Radhakrishnan, T. R. 3-Azabicyclo(3.3.1)nonane derivatives / T. R. Radhakrishnan, M. Balaeubramanian, V. Ballah // Indian J. Chem. – 1973. – №11. – P. 562-567.

2. Balasubramaiuan, M. Studies of conformation. Part IX. Conformation of some bicyclo 3-azabicyclo(3.3.1)nonane derivatives / M. Balasubramaiuan, A. D. Souza // Indian J. Chem. – 1970. – №8. – P. 239-242.

3. Ballah, V. Kinetics of the reaction of semicarbazide with some tetrahydrotiopyran-4-ones / V. Ballah, N. Bhavani, J. Chandrasekaran // Indian J. Chem. – 1978. – №10. – P. 942-943.

4. Ballah, V. Kinetics of acetylation of some epimeric tetrahydropyran-4-ols // V. Ballah, G. Mangalam // Indian J. Chem. – 1978. – №9.– P. 827-828.

5. Schneider, W. Synthesen in der 3-aza-bicyclo-[3,3,1]-nonan-Reihe / W. Schneider // Arch. Pharm. – 1961. – №29. – P. 506-518.

6. Schneider, W. Synthese des 3-methyl-3-aza-bicyclo-[3,3,1]-nonans mit Hilfe der Mannich-Reaction / W. Schneider, H. Gotz // Naturwissenschaften. – 1960. – №47. – P. 397-341.

7. Rossi, S. Derivatives 3-azabicyclo(3.3.1)nonane. IV. Synthese of 9-hydroxy-3-azabicyclo(3.3.1)nonane / S. Rossi, W. Butta // Ann. Chim. (Rome) – 1962. – №52. – P. 381-390.

8. Харченко, А. В. Продукты конденсации циклических кетонов и их превращения / А. В. Харченко, Ю. П. Строев, И. В. Маркова // Вопросы химии и химической технологии. – 2009. – №5. – С. 16-22.

9. Пат. 2948752 США, МКИ Cl 260-552. Combined fungistatic and bacteriostatic agents / Podesva C., McKay A.F. – №813, 697; заявл. 18.05.1959; опубл. 09.08.1960.

10. Марков, В. И. Исследование 5,6,7,8-тетрагидроспиро[циклогексан-1,2'(1'Н)-хиназолин]-4'(3'Н)-она / В. И. Марков, Ю. П. Строев // Вопросы химии и химической технологии – 2010. – № 3. – С. 23-27.

11. McKay, A.F. Novel condensation of cyclohexanone with urea / A. F. McKay, E. J.Tarlton, C. Podesva // J. Org. Chem. – 1961. – № 26. – P. 76-79.

12. Zigeuner, G. Über 2-oxo bzw. 2-Thionooctahydrochinazolin-4-spirocyclohexane / G. Zigeuner, W. Adam, H. Weichsel // Monatsh. Chem. – 1966. – № 97. – S. 55-56.

13. Zigeuner, G. Über das Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,2'(1'*H*)-chinazolin]-4'(3'*H*)-on / G. Zigeuner, G. Gübitz // Monatsh. Chem. – 1970. – №101. – S. 1547-1558.

14. Bischoff, C. Zur Synthese von Octahydrochinazolinonen und deren Reaction mit Persäure / C. Bischoff, H. Herma, E. Schröder // J. prakt. Chem. – 1976. – №318. – S. 895-901.

15. Упадышева, А. В. Рециклизация 2,2-дизамещенных-4(3Н)-оксо и 4-хлор-1,2-дигидропиримидинов в производные 4-аминопиридина / А. В. Упадышева, Н. Д. Григорьева, Ю. С. Рябокобылко, А. П. Знаменская // ХГС. – 1983. – № 1. – С. 107-111.

16. Марков, В. И. 5',6',7',8'-Тетрагидро-1'*Н*,3'*Н*спиро-[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'-он в реакции Манниха / В. И. Марков, О. К. Фарат // ХГС. − 2012. − № 6. − С. 995-1000.

17. Bischoff, C. Heterocyclenbildung mit Enaminen / C. Bischoff, E. Schröder // J. prakt. Chem. – 1992. – № 334. – S. 711-715.

18. Bischoff, C. Zur Cyanethylierung von Hydrochinazolinonen / C. Bischoff, E. Schröder, E. Gründemann // J. prakt. Chem. – 1984. – № 326. – S. 849-852.

19. Bischoff, C. Eine einfache Synthese des Cyclohexanon-2-carbonsaureamids sowie dessen Reactionen / C. Bischoff, H. Herma // J. prakt. Chem. – 1976. – № 318. – S. 773-778.

20. Упадышева, А. В. Внутримолекулярная перегруппировка бициклических 2,2-дизамещенных 4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов под действием полифосфорной кислоты / А. В. Упадышева, Н. Д. Григорьева, А. П. Знаменская // Химия гетероцикл. соед. – 1977. – №11. – С. 1549-1553.

21. Zigeuner, G. Zur Reaction von cyclischen Ketonen mit Thionarnstoff bzw. Ammonrhodanid / G. Zigeuner, G. Gübitz, V. Ezenreich // Monatsh. Chem. – 1970. – № 101. – S. 1686-1695.

22. Марков, В. И. Синтез и реакции гидрохлорида 4’-хлор-5’,6’,7’,8’-тетрагидро-1’Н-спиро[циклогексан-1,2’-хиназолина] / В. И. Марков, О. К.Фарат, С. А. Варениченко, Е. В. Великая, И. В. Маркова // Вопросы химии и химической технологии. – 2011. –№ 5. – С.9-13.

23. Варениченко, С. А. Синтез новых производных 2-спирохиназолонов / С. А. Варениченко, О. К. Фарат, В. И. Марков // Вопросы химии и химической технологии. - 2013. - №6. - С.28-31.

24. Bischoff, C. Ringöffnung von 2-Oxocyclohexancarboxamid zu 2-Hydroximinopimelinsäure-1-amid / C. Bischoff, E. Schröder // J. Prakt. Chem. - 1988.- V. 330, №3.-С379-382.

25. Falch, E. Selective Inhibitors of Glial GABA Uptake: Synthesis, Absolute Stereochemistry, and Pharmacology of the Enantiomers of 3-Hydroxy-4-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1,2-benzisoxazole (exo-THPO) and Analogues / E.Falch, J. Perregaard, B. Frolund, B. Sokilde, A. Buur, L. M. Hansen, K. Frydenvang, L. Brehm, T. Bolvig, O. Larsson, C. Sanchez, H. S. White, A. Schousboe, P. Krogsgaard-Larsen // Journal of Medicinal Chemistry.- 1999.-Vol. 42, № 26.-P. 5402-5414.

26. US Patent №,942,644 Precursors for the production of chiral vicinal amino alcohols / J. Rozzell, J. David// Aug 24, - 19991999; (1999) Chem Abstr 131:169389

27. Patent № 9,854,350 Methods and precursors for the production of chiral vicinal amino alcohols. WO Patent 9,854,350, Dec 03, 1998; (1998) Chem Abstr 130:51408 Rozzell J, David J (1998)

28. WO Patent № 9,626,929 Falch E, Perregaard Jens K, Schousboe A, Krogsgaard-Larsen P, Froelund B, Moltzen LS (1996) Preparation of 4-aminotetrahydrobenzisoxazole and -isothiazole GABA-uptake inhibitors. WO Patent 9,626,929, Sep 06, 1996; (1996) Chem Abstr 125:275857

29. DD Patent 270,300 Preparation of 2-(hydroxyimino)pimelic acid amide. Bischoff C., Schroeder E. (1989), Jul 26, 1989; (1989) Chem Abstr 112:157698

30. Fulop, F. Saturated Heterocycles. 93. Facile Dehydrogenation and an Unexpected Catalytic Hydrogen Transfer Reaction of 1,2,5,6,7,8-Hexahydroquinazolin-4(3H)-ones / F. Fulop, G. Bernath // Heterocycles. - 1985. - Vol. 23, №12. - P. 3095-3099.

31. Bischoff, C. Formation of ethoxyhydroquinazolinone by attack of an estercarbonyloxygen at a cyano group / C. Bischoff, E. Schroeder // J. Prakt. Chem. - 1985. - Vol. 327, №1. - P.129-135.

32. Bischoff, C. Die Nitril-Carboxamid-Umlagerung / C. Bischoff, E. Schroeder, E. Gruendemann // J. Prakt. Chem. - 1982. - Vol. 324, № 4. - P. 519 - 522.

33. Bischoff, C. Bromination of cyclohexanone-2-carboxamide / C. Bischoff, E. Schröder // J. Prakt. Chem. - 1981. - Vol. 323, № 4. - P. 616-619.

34. Pedersen, B. S. Syntheses of 3H-1,2-dithiole-3-thiones and 4H-1,3,2,-oxazaphosphorine derivatives from the dimer of p-methoxyphenyl-thionophosphine sulfide and derivatives of 3-oxo carboxylic acids / B. S. Pedersen, S.O. Lawesson // Tetrahedron. - 1979. - Vol. 35, № 20. - P. 2433-2437.

35. Bischoff, C. Synthesis of pyrimidine-2, 4-diones from ketones and urea / C. Bischoff, H. Herma, E. Schröder // J. Prakt. Chem. - 1981. - Vol. 319, № 2. - P. 230 -237.

36. Fülöp, F. A novel preparation of 5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ones / F. Fülöp, G. Bernath // Synthesis. – 1985. – № 12. – P. 1148-1449.

37. Fülöp, F. Az 5,6,7,8-tetrahidrokinazolin-4(3H)-onok egy uj szintezise / F. Fülöp, G. Bernath // Magy. Kem. Folyoirat. – 1986. – №1. – P. 24-25.

38. Fülöp, F. Facile dehydrogenation and an unexpected catalytic hydrogen transfer reaction of 1,2,5,6,7,8-hexahydroquinazolin-4(3H)-ones // F. Fülöp, G. Bernath // Heterocycles. – 1985. – № 23. – P. 3095-3098.

39. Markov, V. I. Rearrangement of 5’,6’,7’,8’-tetrahydro-1’H-spiro(cyclohexane-1,2’-quinazolin)-4’(3’H)-one during the Vilsmeier reaction V. I. Markov, O. K. Farat, S. A. Varenichenko, E. V. Velikaya (E. V. Zaliznaya) // Mendeleev Commun. −2012.− №22. −P.101-102.

40. Фарат, О. К. Реакції заміщених 2-спіро-піримідин-4-онів [Текст]: дис. канд. хім. наук.: 02.00.03: захищена 26.10.12: затвердж. 01.03.13 / Фарат Олег Костянтинович. – Дніпропетровськ., 2012. – 135 с.

41. Марков, В. И. Синтез и формилирование 2-спиропиримидин-4-онов и родственных соединений / В. И. Марков, О. К. Фарат, С. А. Вареничeнко, Е. В. Великая (Е. В. Зализная) , Р. И. Зубатюк, О. В. Шишкин // ХГС. − 2013. − №8. − С. 1244-1252.

42. Вареничeнко, С. А. Синтез новых производных 2-спирохиназолонов / С. А. Вареничeнко, О. К. Фарат, В. И. Марков // Вопр. химии и хим. технологии. – 2013. − № 6. – С. 28-31.

43. Дуденков, А. А. Синтез потенциальных ингибиторов PARP-1 / А. А. Дуденков, О. К. Фарат, Е. В. Зализная, С. А. Вареничeнко, В. И. Марков // Вопр. химии и хим. технологии. – 2014. – № 1. – С. 11-14.

44. Вареничeнко, С. А. Реакции 4-(2-цианоэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбонитрила / С. А. Вареничeнко, О. К. Фарат, Ю.

А. Чертихина, И. В. Маркова, В. И. Марков // Вопр. химии и хим. технологии. - 2014. - № 2. - С. 36-39

45. .Варениченко, С. А. Реакционная способность замещённых 2-спиропиримидин-4-онов в условиях реакции Вильсмайера-Хаака / С. А. Варениченко, О. К. Фарат, В. И. Марков // ХГС. - 2014. -№ 11. - С. 1743-1748.

46. Марков, В. И. Реакции 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбонитрила / В. И. Марков, О. К. Фарат, Е. В. Великая, С. А. Варениченко // Украинский химический журнал. - 2011. - В.77. - №11. - С. 54-57.

47. Марков, В. И. Синтез и реакции гидрохлорида 4′-хлор-5′,6′,7′,8′-тетрагидро-1′Н-спиро[циклогексан-1,2′-хиназолина] / В. И. Марков, О. К. Фарат, С. А. Варениченко, Е. В. Великая, И. В. Маркова // Вопросы химии и химической технологии. - 2011. - №5.-С. 9-13.

48. Crossley, R. G. 5,6,7,8-Tetrahydroquinolines. Part 7. Synthesis of 8-Cyano-5,6,7,8- tetrahydroquinolines; Di-isopropylcyanamide, a New Reagent for Cyanation of Organometallics / R. G. Crossley, J. Robin // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. - 1985. - P.2479-2481.

49. Brown, C. F. 4-Thiazolidone / C. F Brown // Chem. Rev.-1961.-Vol. 61. P. 463-521.

50. Shiva, P. S. Chemistry and biological activity of thiazolidones / P. S. Shiva, S. P. Surendra, R. Krishna, I. S. Virgil // Chem. Rev. –1981. – Vol. 81. – P.175-203.

51. Марков, В. И. 5',6',7',8'-тетрагидро-1'Н,3'Н-спиро-[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'-он в реакции Манниха / В. И. Марков, О. К. Фарат// Химия Гетероциклических Соединений. - 2012. - № 6. - С. 995- 1000.

52. Jeyaraman, R. Chemistry of 3-azabicyclo[3.3.1]nonanes / R. Jeyaraman, S. Avila // Chem. Rev. – 1981. − №81. – P. 149-174.

53. Rossi, S. Derivati del 3-azabiciclo[3.3.1]nonano / S. Rossi, W. Butta // Ann. Chim. – 1962. – №52. – P. 381-390.

54. Shimizu, B. An approach to synthesis of diterpenoid alkaloids. Mannich reaction of 2,6-disubstituted cyclohexanones / B. Shimizu, A. Ogiso, I. Jwai // Chem. Pharm. Bull. – 1963. – №11. – P. 333-336.

55. Douglas J. E. The synthesis of some 3,7-dialkyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes and a study of their conformation / J. E. Douglas, T. B. Ratliff // J. Org. Chem. – 1968. – №33. – P. 355-359.

56. Hennig, H. Zur synthese von Diazabicyclononandicarbon saure estern / H. Hennig, W. Pesch // Arch. Pharm. – 1974. – № 307. – S. 569-57.

57. Вафина, Г. Ф. Синтез и стереохимия некоторых производных 3-азабицикло[3.3.1]нонанов / Г. Ф. Вафина, Г. Р. Яхина, Т. В. Хакимова [и др.] // Журн. орг. Химии. – 2003. – Т.39, №1. – С. 60-66.

58. Яхина, Г. Р. Синтез сложных эфиров 6 -гидрокси-1-карбоксиметил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она / Г. Р. Яхина, Т. В. Хакимова, Г. Ф. Вафина [и др.] // Башкирский химический журнал. – 2003. – Т. 10, № 1. – С. 29-31.

59. Шахкельдян, И. В. Синтез, строение и свойства динитропроизводных 3-азабицикло(3.3.1)нонана: Дис. д-ра хим. наук: 02.00.03: Тула, 2003 – 591 с.

60. Варениченко, С. А. Перегрупування гемінальних азинів та оксазинів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака [Текст]: дис. канд. хім. наук.: 02.00.03: захищена 04.06.15: затвердж. 29.09.15 / Варениченко Світлана Анатоліївна. – Дніпропетровськ., 2015 . – 146 с.

61. Ferenc, M. “Dry” and “Wet” Green Synthesis of 2,2-Disubstituted Quinazolinones / M. Ferenc, F. Ferenc // Eur. J. Org. Chem. - 2010. - P. 959–965.

62. Schramm, S. Einfache Darstellung von 4-oxo-tetrahydropyrimidinen / S. Schramm, E. Gründemann // Journal fur Praktische Chemie. - 1984. - № 326. - S. 279-286.

63. Dimroth, K. Uric Zur Cyanmethylierung schwach basischer Amine / K. Dimroth, H. Untera // European Journal of Inorganic Chemistry. - 1965. - Vol. 98, № 12. - P. 3902–3906.

64. Cavalla, J. F. 3 - Amino-4-cyano-3-pyrrolines: their Hydrolysis to 3-Pyrrolidones and their Reaction with Hydrogen Sulphide / J. F. Cavalla // Journal of the Chemical Society. - 1962. - P. 4664-4672.

65. Cavalla, J. F. 5-Amino-4-ciano-5-pirrolinees: their conversion to pirrolo[3,4-d]pyrimidines / J. F. Cavalla // Tetrahedron Letters. - 1964. - № 39. - P. 2807-2808.

66. Cavalla, J. F. Substituted Pyrrolo[3,4-d]pyrimidines : their Preparation from 3-Amino- 4-cyano-3- pyrrolines / J. F. Cavalla, A. D. Willis // Journal of the Chemical Society. - 1967. - P. 693-697.

67. Преч, Э. Определение строения органических соединений / Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К.// пер. с англ. Б.Н. Тарасевича. – М.: Мир, 2006. – 440 с.

68. Aldo, A. 4-Aminopyridine derivatives with antiamnesic activity / A. Aldo, A. Leonia, A. Locatellia, R. Morigia, M. Rambaldia,C. Pietrab, G. Villetti // Eur. J. Med. Chem. -2000. – Vol. 35. – P. 77−82.

69. Denny, W. A. Potential antitumor agents. 36. Quantitative relationships between experimental antitumor activity, toxicity, and structure for the general class of 9-anilinoacridine antitumor agents / W. A. Denny, B. F. Cain, G. J. Atwell, C. Hansch, A. Panthananickal, A. Leo // Journal of Medicinal Chemistry. - 1982. - Vol. 25, № 3. - P. 276–315.

70. Baguley, B. C. Synthesis, Antitumor Activity, and DNA Binding Properties of a New Derivative of Amsacrine, N-5-Dimethyl-9-[(2-methoxy-4-methylsulfonylamino)phenylamino]-4-acridinecarboxamide / B. C. Baguley, W. A. Denny, G. J. Atwell, G. J. Finlay, G.W. Rewcastle, S. J. Twigden, W. R. Wilson // Cancer Research. - 1984. - Vol. 44, № 8. - P. 3245–3251.

71. Nelson, E. M. Mechanism of antitumor drug action: poisoning of mammalian DNA topoisomerase II on DNA by 4'-(9-acridinylamino)-methanesulfon-m-anisidide / E. M. Nelson, K. M. Tewey, L. F. Liu // Proceedings of the National Academy of Sciences. - 1984. -Vol. 81, № 5. - P. 1361–1365.

72. Prommier, Y. F. Goldwasser, in: B.A. Chabner, D.L. Longo (Eds.), Cancer chemotherapy and biotherapy, Lippincott William and Wilkins, Philadelphia, 2006, pp. 451–475.

73. Mishra, V. K. The synthesis of thiazole derivatives as potential fungicides / V. K. Mishra, S. C. Bahel // Journal of the Indian Chemical Society. - 1984. - Vol.61. -P. 916–918.

74. Srivastava, A. Synthesis of Antifungal N-Acridin-5-yl-N′-α-aryloxybutanoyl hydrazines / A. Srivastava, R. B. Pathak, S. C. Bahel // Journal of the Indian Chemical Society. - 1985. - Vol.62. - P. 486–487.

75. Ngadi, L. Synthesis and antiparasitic activity of new 1-nitro, 1-amino and 1-acetamido 9-acridinones / N. G. Bsiri, A. Mahamoud, A. M. Galy, J. P. Galy, J. C. Soyfer, J. Barbe, M. Placidi, J. I. Rodriguez-Santiago // Arzneim. Forsch. - 1993. - Vol.43, № 4. - P. 480–483.

76. Shul'ga, I. S. Synthesis and antimicrobial activity of some 4-nitro-9-aminoacridine derivatives / I. S. Shul'ga, A. K. Sukhomlinov, A. I. Gonkarov, E. M. Dikaya // Farm. Zh. - 1974. - Vol.29, № 2. - P. 27–29.

77. Gaidukevich, A.N. Determination of the antimicrobial activity of some acridine derivatives /A. N. Gaidukevich, G. S. Bashura, I. M. Pertsev, O. A. Pimenov, A. I. Pyatkop, E. A. Meshchaninova // Farm. Zh. - 1973. - Vol.28, № 6. P. 50–54.

78. Sugaya, T. 6H-Pyrazolo[4,5,1-de]acridin-6-ones as a Novel Class of Antitumor Agents.Synthesis and Biological Activity / T. Sugaya, Y. Mimura, Y. Shida, Y. Osawa, I. Matsukuma, S. Ikeda, S. Akinaga, M. Morimoto, T. Ashizawa // J. Medicinal Chemistry. - 1994. - Vol. 37, № 7. - P. 1028–1032.

79. Kimura, M. Acridine derivatives. Synthesis and P388 antitumor activity of the novel 9-anilino-2,3-ethylenedioxyacridines / M. Kimura, I. Okabayashi, A. Kato // Journal of Heterocyclic Chemistry. -1993. - Vol. 30, № 4. - P. 1101–1104.

80. Isaev, S. G. Synthesis and biological activity of 9-arylamino acridine nitro derivatives / S. G. Isaev, I. S. Shul'ga, V. A. Kaliman, N. E. Sheveleva, L. F. Silaeva // Farm. Zh. - 1988. - Vol.2. - P. 68–69.

81. Taraporewala, I. B. Synthesis and structure-activity relationships of anti-inflammatory 9,10-dihydro-9-oxo-2-acridine-alkanoic acids and 4-(2-carboxyphenyl)aminobenzenealkanoic acids / I. B. Taraporewala, J. M. Kauffman // Journal of Pharmaceutical Sciences. - 1990. - Vol. 79, № 2. - P. 173–178.

82. Gaidukevich, A. N. Synthesis and biological activity of acridinyl-9-thioacetic acid and their derivatives / A. N. Gaidukevich, G. P. Kazakov, A. A. Kravchenko, L. A. Porokhnyak, V. V. Dinchuk // Khim. Farm. Zh. - 1987. -Vol. 21. - P. 1067–1070.

83. Wu, Z. A novel necroptosis inhibitor-necrostatin-21 and its SAR study / Z. Wu, Y. Li, Y. Cai, J. Yuan, C.Yuan // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2013. - Vol.23. - P. 4903.

84. Loncle, C. Synthesis and antifungal activity of cholesterol-hydrazone derivatives / C. Loncle, J.M. Brunel, N. Vidal, M. Dherbomez, Y. Letourneux // Eur. J. Med. Chem. - 2004. - Vol. 39. - P. 1067.

85. Timo, H. A New Synthesis of Indole 5-Carboxylic Acids and 6-Hydroxy-indole-5-carboxylic Acids in the Preparation of an o-Hydroxylated Metabolite of Vilazodone / H. Timo, B.A. Henning // Bioor. and Med. Chem. Letters -2004. - Vol. 14. - P. 2681.

86. Boeckman, R. K. New Heterocyclic Precursors for Thermal Generation of Reactive, Electron-Rich 1,2-Diaza-1,3-butadienes / R. K. Boeckman, J. P. Ge, J. E. Reed, Organic Letters. - 2001. - Vol. 3. - P. 3647.

87. Al-Awadi, N. A. Pyrolysis of 3-hydroxy-2-arylhydrazonoalkanoic acid derivatives / N. A. Al-Awadi, Y. A. Ibrahim, E. John, A. Parveen // Tetrahedron. - 2011. - Vol.67. - P. 1298.

88. Pundeer, R. One-Pot Synthesis of Some New Semicarbazone, Thiosemicarbazone, and Hydrazone Derivatives of 1-Phenyl-3-Arylpyrazole-4-Carboxaldehyde from Acetophenone Phenylhydrazones Using Vilsmeier–Haack Reagent / R. Pundeer, P. Ranjan, K. Pannu, O. Prakash // Synt. Communications. - 2009. -Vol. 39. - P. 316.

89. Shainaz, M.L. A pH Activated Configurational Rotary Switch: Controlling the E/Z Isomerization in Hydrazones / M. L. Shainaz, A. Ivan // J. Am. Chem. Soc. - 2009. - 131. - P. 18269-18271.

90. Medrasi, H. Y. Enaminonitriles in Heterocyclic Synthesis: A Route to 1,3-Diaryl-4-aminopyrazole Derivatives / H. Y. Medrasi, M. A. Al-Sheik, A. M. Salaheldin // Molecules. - 2013. - №18. - P. 535.

91. AL-Awadi, N. A. Gas-phase kinetics of elimination reactions of pentane-2,4-dione derivatives / N. A. AL-Awadi, M. H. El-Nagdi, T. Mathew // Int. J. Chem. Kinet. −1995. −Vol. 27. − P. 517-523.

92. Потапов, В. М. / Г. В. Панова, І. М. Туровец // ЖОХ.- 1984.- Т. 54. - С. 1185.

93. Elgemeie, G. H. Novel synthesis of pyridine-2(1h)thiones, n-amino-2-pyridones and pyridazine derivatives / G. H. Elgemeie, S. R. EL-Ezbawy, M. M. Ramiz, O. A. Mansour // Organic Preparations and Procedures International. - 1991.- Vol. 23, № 5.-P. 645-650.

94. Drew, M. G. B. Phenylhydrazone derivatives of dimedone: hydrogen bonding, spectral (13C and 1H nuclear magnetic resonance) and conformational considerations. Crystal and molecular structures of 5,5-dimethylcyclohexane-1,2,3-trione 2-(4-methylphenylhydrazone)(1) and 5,5-dimethylcyclohexane-1,2,3-trione 2-(4-nitrophenylhydrazone)(2) / M. G. B. Drew, B. Vickery, G. R. Willey // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. - 1982. - № 10. - P. 1297-1303.

95. Филлипс, Р. Органические реакции / ИЛ сб.10.М. - 1963. -с.148.

96. Вацуро, К. В. Именные реакции в органиче- ской химии / К. В. Вацуро, Г. Л. Мищенко // Химия. - Москва. - 1976. - с. 84.

97. Butler, R. N. Stereoisomerization in heterocyclic hydrazones derived from 2-acylpyridines and their oxidative cyclization with mercury(II) acetate and lead tetra-acetate to fused 1,2,4-triazoles and 1,2,3-triazolium systems / R. N. Butler, S. M. Johnston // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. - 1984. - P. 2109-2116.

98. Бенеманский, В. В. Экспериментально-клиническая характеристика токсичности применяемых противотуберкулёзных препаратов / В. В. Бенеманский, Г. Г. Юшков, М. М. Бун, А. С. Гущин, С. И. Замащиков // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2011. - № 3 (79), Часть 2. -С. 133-139.

99. Ирадян, М. А. Производные имидазола. XXX. Синтез и противоопухолевая активность 2-имидазолинил-2-гидразона 4-амилокси-3-нитроацетофенона и родственных веществ / М. А. Ирадян, Р. А. Ароян, Г. М. Степанян, Ф. Г. Арсенян, Б. Т. Гарибджанян // Химико-фармацевтический журнал. - 2008. - Т. 42, № 7. - С. 10-11.

100. Pete, B. A facile synthesis of 4-, 5- and 6-chloromethyl-1H-indole-2-carboxylates: replacement of a sulfonic acid functionality by chlorine / B. Pete, G. A. Parlagh // Tetrahedron. - 2004. - V. 60, № 34. -P. 8829-8837.

101. Pete, B. Synthesis of 5-substituted indole derivatives. Part 3: A facile synthesis of 5-chloromethyl-1H-indole-2-carboxylates:replacement of sulfonic acid functionality by chlorine / B. Pete, L. Toke // Tetrahedron Letters. - 2001. -V. 42, № 14.-P. 3373 - 3375.

102. Pete, B. A facile synthesis of 4- and 6-chloromethyl-1H-indole-2-carboxylates: replacement of a sulfonic acid functionality by chlorine // B. Pete, G.A. Parlagh // Tetrahedron Letters. - 2003. - V. 44, № 34. - P. 2537-2539.

103. Heinrich, T. A new synthesis of indole 5-carboxylic acids and6-hydroxy-indole-5-carboxylic acids in the preparation of an o-hydroxylated metabolite of vilazodone / T. Heinrich, H. Bottcher // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2004. - V.14 . - P. 2681–2684.

104. Jackson, R. W. The synthesis of indolyl-butyric acid and some of its derivatives / R. W. Jackson, R.H. Manske // J.Am. Chem. Soc. - 1930. - Vol. 52, № 12. - P. 5029-5035.

105. Pete B. A Facile Synthesis of 7-Chloromethyl-1H-indole-2-carboxylates:Replacement of a Sulfonic Acid Functionality by Chlorine / B. Pete, F. Varga, J. Kovacs // J. Heterocycl. Chem. - 2004. - Vol.42 . - P.615-619.

106. Лебедев А. Т. Масс-спектрометрия в органической химии / А. Т. Лебедев. —. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. — 493 с.

107. Sundberg, R. J. The Chemistry of Indoles / R. J. Sundberg // New York: Acad. Press. – 1970. – 143 C.

108. Суворов, Н. Н., Синтез производных индола из арилгидразонов (реакция Фишера) / Н. Н. Суворов, В. П.Мамаев, В. М. Родионов– В кн.: Реакции и методы исследования органических соединений. М.: Госхимиздат. – 1959. – Т.9. - с. 154.

109. Гетероциклические соединения: учебное пособие / под ред. Р. Эльдерфилда, пер. с англ. О. А. Реутова, – М.: Иностранная литература, - 1955. -Т. 4. – 479 С.

110. Общая органическая химия / Пер. с англ. под ред. Н. К. Кочеткова, М., – 1981. – Т.8. – 798 С.

111. Thummel, R. P. Polyaza-Cavity Shaped Molecules. 14. Annelated 2-(2’-Pyridyl)indoles, 2,2’-Biindoles, and Related Systems / R. P. Thummel, V. Hegde // J. Org. Chem. - 1989. - Vol. 54, №. 7. - P. 1720-1725.

112. Komai, H. Lewis Acid Catalyzed Benzylic C–H Bond Functionalization of Azaarenes; Addition to Imines and Enones / H. Komai, T. Yoshino, S. Matsunaga, M. Kanai // Synthesis. - 2012. - Vol. 44. - P. 2185–2194.

113. Komai, H. Lewis Acid Catalyzed Benzylic C-H Bond Functionalization of Azaarenes: Additionto Enones / H. Komai, T. Yoshino, S. Matsunaga, M. Kanai // Org. Lett. - 2011. - Vol. 13, № 7. - P. 1706-1709.

114. Qian, B. Lewis Acid-Catalyzed CAH Functionalization for Synthesis of Isoindolinones and Isoindolines / B. Qian, Sh. Guo, Ch. Xia, H.Huang // Adv. Synth. Catal. - 2010.-Vol. 352. - P. 3195–3200.

115. Campos, K. R. Direct sp^3 C–H bond activation adjacent to nitrogen in heterocycles / K. R. Campos // Chemical Society Reviews. - 2007. - Vol.36, № 7. - P. 1069–1084.

116. Wang, F. F. C(sp^3)-C(sp^3) bond formation via Copper/Brшnsted acid Co-catalyzed C(sp^3)–H bond Oxidative Cross-Dehydrogenative-Coupling (CDC) of Azaarenes / F. F. Wang, C. P. Luo, G. Deng, L. Yang // Green Chem. - 2014. - Vol.16. - P. 2428-2431.

117. Rueping, M. Copper Catalyzed C-H Functionalization for Direct Mannich Reactions / M. Rueping, N. Tolstoluzhsky // Org. Lett. - Vol. 13, № 5. - P. 1095–1097.

118. Li, CH.-J. Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC): Exploring C-C Bond Formations beyond Functional Group Transformations / CH.-J. Li // Accounts of chemical research. - 2009. - Vol. 42, № 2. - P. 335-344.

119. Baudoin, O. Transition metal-catalyzed arylation of unactivated C(sp^3)–H bonds / O. Baudoin // Chemical Society Reviews. - 2011. - Vol. 40. - P. 4902–4911.

120. Dias, L. C. Chiral Lewis Acid Catalyzed Ene-Reactions / L. C. Dias // Current Organic Chemistry. - 2000. - Vol.4. - P. 305-342.

121. Borzilleri, R. M. Total Synthesis of the Unusual Marine Alkaloid (-)-Papuamine Utilizing a Novel Imino Ene Reaction / R. M. Borzilleri, S. M. Weinreb, M. Parvez // J. Am. Chem. Soc. -1995. - Vol.117. - P. 10905-10913.

122. Hoffmann, H. M. R. The Ene Reaction / H. M. R. Hoffmann // Angew. Chem. internat. Edit. - 1969. - Vol. 8, №8. - P. 556-577.

123. Wang, F. F. Brensted acid promoted benzylic C–H bond functionalization of azaarenes: nucleophilic addition to aldehydes / F. F. Wang, C. P. Luo, Y. Wang, G. Deng, L. Yang // Org. Biomol. Chem. - 2012. - Vol.10, №43. - P. 8605-8608.

124. Vuppalapati, S. V. N. Iodine-catalyzed efficient synthesis of azaarene substituted 3-hydroxy-2-oxindole derivatives through sp^3 C–H functionalization / S. V. N. Vuppalapati, Y. R. Lee // Tetrahedron. - 2012. - Vol.68, № 39. - P. 8286-8292.

125. Kumar, A. Metal-free C (sp^3)–H bond activation: first synthesis of diaryl-pyridinium-azaarene-butenolate zwitterionic salts on chalcones / A. Kumar, L. P. Gupta, M. Kumar // RSC Advances. - 2013. - Vol.3. - P.18771-18774.

126. Li, H.-Y. An addition of benzylic sp C–H to electron-deficient olefins / H.-Y. Li, L.-J.Xing, T. Xu, P. Wang, R.-H. Liu, B. Wang // Tetrahedron Let. - 2013. - Vol.54, № 8. - P. 858-860.

127. Meshram, H. M. Microwave assisted catalyst-free synthesis of azaarene-substituted 3-hydroxy-2-oxindoles by the functionalization of sp3 C–H bond in methyl pyridine / H. M. Meshram, N. N. Rao, L. C.Rao, N. S. Kumar // Tetrahedron Lett. – 2012. - Vol.53, № 31. - P. 3963-3966.

128. Kumari, K. A simple and sustainable tetrabutylammonium fluoride (TBAF)-catalyzed synthesis of azaarene-substituted 3-hydroxy-2-oxindoles through sp3 C–H functionalization / K. Kumari, B. K. Allam, K. N. Singh // RSC Adv. - 2014. - Vol.4, № 38. – P. 19789-19793.

129. Raghu, M. Polyethylene glycol (PEG-400): a mild and efficient reaction medium for one-pot synthesis of 3-hydroxy-3-(pyridin-2-ylmethyl)indolin-2-ones / M. Raghu, M. Rajasekhar, B. Ch. O. Reddy, C. S. Reddy, B. V. S. Reddy // Tetrahedron Letters. - 2013. - Vol. 54, № 27. - P. 3503-3506.

130. Gao, X. Brønsted Acid Catalyzed Benzylic C–H Bond Fulization of Azaarenes: Nucleophilic Addition to Nitroso Compounds / X. Gao, F. Zhang, G. Deng , L. Yang // Organic Letters. - 2014. - Vol. 16, № 4. - P. 3664-3667.

131. Xu, L. Tandem sp^3 C–H Functionlization/Decarboxylation of 2-Alkylazaarenes with Coumarin-3-carboxylic Acids / L. Xu, Z. Shao, L. Wang, J. Xiao // Organic Letters. - 2014. - Vol. 16, № 3. - P. 796-799.

132. Shao, Z. Facile synthesis of azaarene-2-substituted chromanone derivatives via tandem sp^3 C–H functionalization/decarboxylation of azaarenes with 4-oxo-4H-chromene-3-carboxylic acid / Z. Shao, L. Wang, L. Xu, H. Zhao, J. Xiao // RSC Advances. - 2014. - №4. - P. 53188 - 53191.

133. Kumar, N. S. A Catalyst-Free, One-Pot, Three-Component Approach for the Synthesis of 2-[1-Aryl-2-(azaaryl) ethyl] malononitriles via sp^3 C–H Activation of 2-Methyl Azaarenes / N. S. Kumar, L. C. Rao, N. J. Babu, V. D. Kumar, U. S. N. Murthy, H. M. Meshram // Synlett. - 2015. - № 26. -P. 1808 - 1813.

134. Kumar, N. S. A domino green method for the rapid synthesis of novel fused isoquinoline derivatives via Knoevenagel/Michael/cyclization reactions on aqueous media and their photophysical properties / N. S. Kumar, L. C. Rao, N. J. Babu, V. D. Kumar, H. M. Meshram // RSC Advances. -2015. - № 5. - P. 95539-95544.

135. Konovalova, V. V. Reaction of 3-aroylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline-1,2,4(5H)-triones with quinaldine and substituted quinoxalines / V. V. Konovalova, Yu. V. Shklyaev, A. N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry. - 2015. - Vol. 51, № 5. - P. 680-685.

136. Yaragorla, S. On water synthesis' of oxindoles bearing quaternary carbon center through C–H (sp3) functionalization of methyl azaarenes / S. Yaragorla G. Singh, R. Dada // Tetrahedron Letters. - 2016. - Vol. 57, № 3. - P.591-594.

137. Hollas, A. M. Synthesis and Characterization of Pd Complexes of a Carbazolyl/Bis(Imine) NNN Pincer Ligand / A. M. Hollas, G. Weixing, N. Bhuvanesh, O. Ozerov // Inorganic Chemistry. - 2011. - Vol. 50, № 8. - P. 3673-3679.

138. Maeda, C. Synthesis and Characterization of Novel Fused Porphyrinoids Based on Cyclic Carbazole[2]indolones / C. Maeda, N. Yoshioka // Org. Letters. - 2012. - Vol. 14, № 8. - P.2122-2125.

139. Gaixia, D. Bis(imino)diphenylamido rare-earth metal dialkyl complexes: synthesis, structure, and catalytic activity in living ring-opening ε-caprolactone polymerization and copolymerization with γ-butyrolactone / D. Gaixia, W. Yanling, W. Zhang, Y. Dong // Dalton Trans. - 2013. - Vol. 42, №4. - P.1278-1286.

140. Britovsek, G. J. P. Iron and Cobalt Ethylene Polymerization Catalysts: Variations on theCentral Donor / G. J. Britovsek, V. C. Gibson, O. D. Hoarau, S. K. Spitzmesser, A. J. P. White, D. Williams // J. Inorganic Chem. - 2003. - Vol. 42, № 11. -P.3454-3465.

141. Chen, P. Electrochemistry, spectroelectrochemistry and catalytic activity of biscobalt bisporphyrin dyads towards dioxygen reduction / Chen P., H. Lau, B. Habermeyer, C. P. Gros, J-M. Barbe, K. M. Kadish // J. Porphyrins Phthalocyanines. - 2011. Vol. 15, №5-6. - P.467-479.

142. Gaunt, J. A. Bis(imino)carbazolide Complexes of Rhodium: Highly Nucleophilic Ligands Exerting a Dramatic Accelerating Effect on MeI Oxidative Addition / J. A. Gaunt, V. C. Gibson, A. Haynes, S. K. Spitzmesser, A. J. P. White, D. J. Williams // Organometallic. - 2004. - Vol. 23, №5. - P.1015-1023.

143. Gibson, V. C. Synthesis and reactivity of 1,8-bis(imino)carbazolide complexes of iron, cobalt and manganese / V. C. Gibson, S. K. Spitzmesser, A. J. P. White, D. J. Williams // Dalton Trans. - 2003. -P. 2718-2727.

144. Silva, J. A. Reversible sequestering of CO_2 on a multiporous crystalline framework of 2-quinolyl-porphyrin / J. A. Silva, V. F. Domingos, D. Marto, L. D. Costa, M. R. Silva, J. M. Gil, Sobral A. J. F. N. Tetrahedron Letters. - 2013. - Vol. 54, № 20. - P. 2449-2451.

145. Bell, T. W. Ion-Selective Hydrazone-Azine Tautomerism of a 14-Membered Macrocylic Ligand / T. W. Bell, A. T. Papoulis // Angewandte Chemie International Edition. - 1992. - Vol. 31, №. 6. - P. 749–751.

146. Яцимирский, К. Б. Синтез макроциклических соединений / К. Б. Яцимирский, А.Г. Кольчинский, В. В. Павлищук, Г. Г. Таланова // Киев: Наук.думка. - 1987.-280с.

147. Минбаев, Б.У. Шиффовы основания / Б. У. Минбаев // Алма-Ата: Наука. - 1989.-140с

148. Wheeler, O. H. The chemistry of the carbonyl group / O. H. Wheeler, S. Patai // New York: Interscience. - 1966. - Vol. 1. - P. 529.

149. Kobayashi, T., Sakakura T., Tanaka M. //Tetrahedron Letters. - 1985. - Vol. 26, № 29. - P. 3463-3466.

150. Ling, L. W., Gang L., Hu Z. Synthesis of tetracycline analogues and test of their affinity on synthetic hydroxyapatite / J. Chinese. Chem. Letters. − 2002. − № 1. − P.13-16.

151. Nohara, A. Nohara A. Studies on antianaphylactic agents—I : A facile synthesis of 4-oxo-4*H*-1-benzopyran-3-carboxaldehydes by Vilsmeier reagents / A. Nohara, T. Umetani, Y. Sanno / Tetrahedron Letters. − 1974. − Vol. 30, № 19 . − P.3553-3561.

152. Nohara, A. Studies on antianaphylactic agents. 5. Synthesis of 3-(1H-tetrazol-5-yl) chromones, a new series of antiallergic substances / A. Nohara, H. Kuriki, T. Saijo, H. Sugihara, M. Kanno // Journal of Medicinal Chemistry. − 1977. − Vol. 20, № 1. − P.141-145.

153. Reddy, G. J. A mild, one-pot synthesis of 3-cyano-4-benzopyrones from 2-hydroxyacetophenones / G. J. Reddy, D. Latha, C. Trirupathaiah, K. S. Rao // Tetrahedron Letters. − 2004. − Vol. 45, № 4. − P. 847-848.