

РЕЗЮМЕ

Реакцією нуклеофільного вінільного заміщення етоксиметиліденпохідних ціаноацетанлідів з *o*-толилкарбамоїлтіоацетамідом у присутності основи отримані 1,3-бутадиєн-1-тіоли, які при алкилуванні циклізуються у похідні нікотинаміду.

РЕЗЮМЕ

Реакцией нуклеофильного винильного замещения этоксиметилиденпроизводных цианоацетанилидов с *o*-толилкарбамоилтиоацетамидом в присутствии основания получены 1,3-бутадиен-1-тиолы, при алкилировании циклизующиеся в производные никотинамида.

SUMMARY

1,3-Butadiene-1-thiolates, transformed in nicotineamide derivatives under alkylation were synthesized by nucleophilic vinylic substitution reaction of cyanoacetanilides ethoxymethylidene derivatives with *o*-toluenilcarbamoilthioacetamide in the presence of base.

ЛІТЕРАТУРА

1. Швайка Ол. Основи синтезу лікарських речовин. Донецьк: Східний видавничий дім, 2002. – С. 104, 125.
2. Заявка 4313691 (1994). ФРГ // РЖХим. – 1996. – 14 О 47П.
3. Заявка 4032147 (1992). ФРГ // РЖХим. – 1993. – 6 О 47П.
4. Пат. 4923504 (1990). США // РЖХим. – 1993. – 3 О 432П.
5. Заявка 4026530 (1992). ФРГ // РЖХим. – 1993. – 2 О 380П.
6. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. Синтез N-метилморфолиний 1-амино-4-фенилкарбамоил(этоксикарбонил)-2,4-дициано-1,3-бутадиен-1-тиолатов и их трансформация в производные пиридин-2-тиола // Журн. орган. химии. – 2002. – Т. 38. – Вып. 5. – С. 768-771.

Поступило до Редакції 15.11.2002 р.

В.В. Листван, В.М. Листван, В.В. Авдєєва
Житомирський державний педагогічний
університет ім. І.Франка

УДК 547.665

2-АЦИЛІНДАНДІОНИ ЯК НАПІВПРОДУКТИ ДЛЯ СИНТЕЗУ НОВИХ СПОЛУК З ПОТЕНЦІЙНОЮ ФІЗІОЛОГІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ

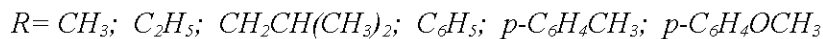
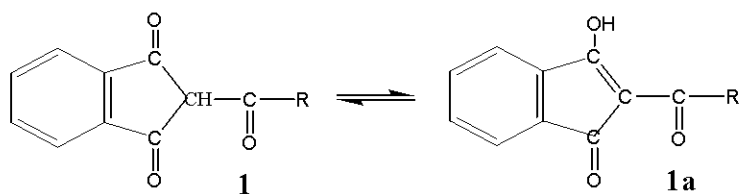
Ацильні похідні індандіону (1) та продукти їх взаємодії з аміносполуками відомі як речовини з широким спектром біологічної активності [1-3]. Зокрема, деякі з них запатентовані як протипухлинні [4], спазмолітичні та протизапальні [5] препарати. Висока і різнобічна фізіологічна активність робить вивчення похідних індандіону важливим і актуальним. Водночас, літературні дані стосуються переважно синтезу похідних ацетил- та бензоїліндандіону (1, R=CH₃ та C₆H₅). На їх основі одержано низку імінів та алкіл- і арилгідразонів; доведено їх біологічну активність [4,5]. Похідні складніших алканоліл- та ароїліндандіонів практично не вивчені. Також відсутні дані стосовно ацильованих індандіонів, що містили б гетероцикли в ацильному заміснику.

Нами одержано низку нових імінів, алкіл-, арил- та ароїлгідразонів на основі ацильних похідних індандіону; вивчено їх властивості, а також синтезовано першого представника гетароїліндандіонів – 2-(2-гієнілкарбоніл)-1,3-індандіон (2).

Ациліндандіони (1) були одержані нами за відомим методом, що полягає у конденсації фталатів з відповідними метилкетонами у присутності алканоліатів лужних металів як каталізаторів [1].

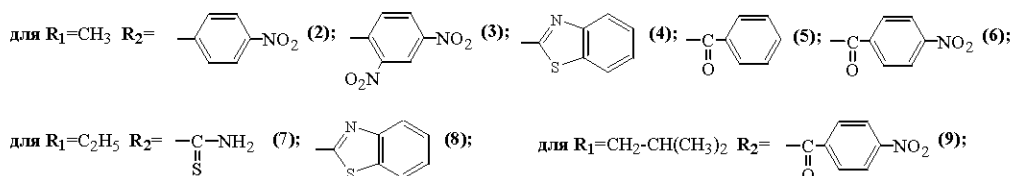
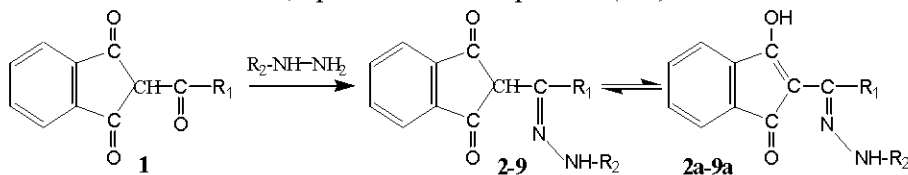
Нами з'ясовано, що оптимальним є застосування натрій метаноляту, одержаного кип'ятінням диспергованого металевого натрію у бензені з поступовим додаванням метанолу в міру проходження реакції і наступним проведенням конденсації Кляйзена безпосередньо у цьому ж розчині. Спроби використання попередньо одержаного натрій метаноляту призводили до зниження виходу продуктів.

За даними спектроскопії ЯМР ¹H, усі ациліндандіони, незалежно від структури замісників, перебувають у розчинах СНСІ₃ і ДМСО в енольній формі (1а). Про це свідчить відсутність сигналу протону при атомі С у положенні 2 інданового циклу.

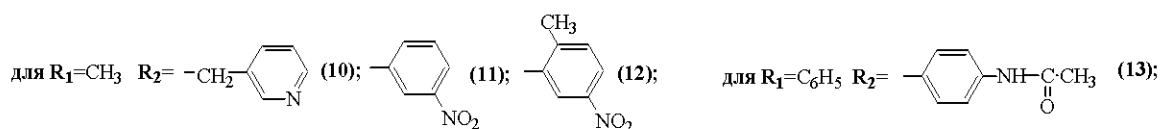
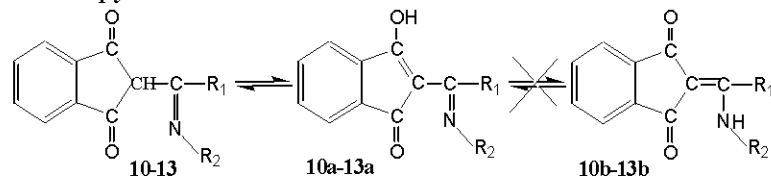


Висока полярність енольного зв'язку О-Н зумовлює легку взаємодію ациліндандіонів з лугами з утворенням добре розчинних у воді солей – енолятів.

Ациліндандіони (1) легко взаємодіють при нагріванні у спиртовому розчині з гідразинами та гідразидами, утворюючи відповідно алкіл-, арил- чи ацилгідрозони (2-9).

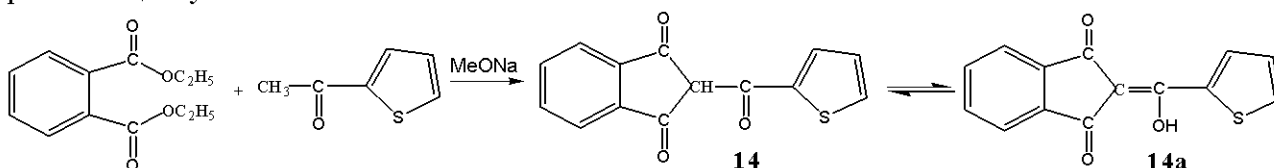


Взаємодія з первинними амінами відбувається дещо важче і вимагає інколи декількох годин нагрівання; результатом реакції є іміни (10-13). Усі одержані іміни і гідрозони також перебувають в енольній формі (2а-13а); гіпотезі про утворення енаміної структури (10b-13b) суперечить відсутність у спектрах ПМР сигналу протона групи –NH–.



Слід відзначити, що у всіх наведених реакціях бере участь карбонільна група лише ацильного замісника; індандіонні –C=O– групи з амінами та гідразинами не взаємодіють.

Конденсацією діетилфталату з 2-ацетилтіофеном ми одержали перший представник гетароїліндандіонів - 2-(2-тієнілкарбоніл)-1,3-індандіон (14). Сполука 14 – кристалічна речовина жовтого кольору з температурою плавлення 149⁰С. Її будова підтверджена даними ЯМР-спектроскопії. Отриманий індандіон виявив несподівано низьку активність у реакціях з амінами та гідразинами. Навіть багатогодинне нагрівання не призвело до утворення помітної кількості продуктів. Можливим поясненням цього явища може бути гіпотеза про утворення у розчині таутомерної структури (14а), що стабілізується за рахунок спряження енольного подвійного зв'язку з π-електронною системою тіофенового циклу.



Таблиця 1

Характеристики синтезованих сполук

Сполука	Брутто-формула	Елемент	Знайдено, %	Обчислено, %	$T_{пл}$, °C	Вихід %	Дані спектрів ЯМР 1H
2	$C_{17}H_{13}N_3O_4$	C H	63.28 4.35	63.15 4.05	256	84	11.57 с (1H, OH), 9.57 с (1H, NH), 8.13 м (2H, п- C_6H_4), 7.71 м (4H, о- C_6H_4), 6.90 м (2H, п- C_6H_4), 2.58 с (3H, CH_3);
3	$C_{17}H_{12}N_4O_6$	C H	55.09 3.34	55.43 3.29	260 (розкл)	75	11.62 с (1H, OH), 10.52 с (1H, NH), 8.88 с (1H, C_6H_3), 8.36 д (1H, C_6H_3), 7.72 м (4H, о- C_6H_4), 7.31 д (1H, C_6H_3), 2.99 с (3H, CH_3);
4	$C_{18}H_{13}N_3O_2S$	S	9.93	9.56	272 (розкл)	78	12.88 с (1H, OH), 12.03 с (1H, NH), 7.70 м (1H, о- C_6H_4 бензтіазоліл), 7.61 м (4H, о- C_6H_4 індандіон), 7.31 м (1H, о- C_6H_4 бензтіазоліл), 7.17 м (1H, о- C_6H_4 бензтіазоліл), 7.09 м (1H, о- C_6H_4 бензтіазоліл), 2.65 с (3H, CH_3);
5	$C_{18}H_{14}N_2O_3$	C H	70.68 4.73	70.57 4.61	204	81	11.86 с (1H, OH), 11.25 с (1H, NH), 7.92 м (2H, C_6H_5), 7.69 м (4H, о- C_6H_4), 7.56 м (3H, C_6H_5), 2.62 с (3H, CH_3);
6	$C_{18}H_{13}N_3O_3$	C H	61.71 3.64	61.53 3.73	230 (розкл)	67	11.84 с (1H, OH), 8.38 д (2H, п- C_6H_4), 8.21 д (2H, п- C_6H_4), 7.71 м (4H, о- C_6H_4), 2.63 с (3H, CH_3);
7	$C_{13}H_{13}N_3O_2S$	S	10.98	11.65	210 (розкл)	84	11.46 с (1H, OH), 10.04 с (1H, NH), 8.05 с (2H, NH_2), 7.69 м (4H, о- C_6H_4), 2.94 к (2H, CH_2), 1.16 т (3H, CH_3);
8	$C_{19}H_{15}N_3O_2S$	S	8.77	9.18	239	65	12.91 с (1H, OH), 12.13 с (1H, NH), 7.73 м (1H, о- C_6H_4 бензтіазоліл), 7.63 м (4H, о- C_6H_4 індандіон), 7.32 м (1H, о- C_6H_4 бензтіазоліл), 7.12 м (1H, о- C_6H_4 бензтіазоліл), 7.10 м (1H, о- C_6H_4 бензтіазоліл), 3.16 к (2H, CH_2), 1.21 т (3H, CH_3);
9	$C_{21}H_{19}N_3O_3$	C H	64.17 5.05	64.11 4.87	200 (розкл)	72	12.07 с (1H, OH), 8.38 д (1H, п- C_6H_4), 8.30 д (1H, п- C_6H_4), 8.15 д (1H, п- C_6H_4), 8.07 д (1H, п- C_6H_4), 7.69 м (4H, о- C_6H_4), 3.03 д (2H, CH_2), 2.05 м (1H, CH), 0.97 д (6H, $2CH_3$);
10	$C_{17}H_{14}N_2O_2$	C H	73.19 5.17	73.36 5.07	165	77	10.93 с (1H, OH), 8.64 м (1H, Py), 8.57 м (1H, Py), 7.81 м (1H, Py), 7.64 м (4H, C_6H_4), 7.57 м (1H, Py), 4.81 с (2H, CH_2), 2.65 с (3H, CH_3);
11	$C_{17}H_{12}N_2O_4$	C H	65.98 4.11	66.23 3.92	184	62	12.17 с (1H, OH), 8.30 м (1H, м- C_6H_4), 8.20 м (1H, м- C_6H_4), 7.90 м (1H, м- C_6H_4), 7.90 м (1H, м- C_6H_4), 7.72 м (4H, о- C_6H_4), 2.61 с (3H, CH_3);
12	$C_{18}H_{14}N_2O_4$	C H	67.33 4.46	67.07 4.38	183	67	
13	$C_{24}H_{18}N_2O_3$	C	75.32	75.37	140	59	

14	C ₁₄ H ₈ O ₃ S	H S	4.85 12.09	4.74 12.51	149	33	9.04 д (1H, тієніл), 8.24 д (1H, тієніл), 7.84 м (4H, о-С ₆ H ₄), 7.40 м (1H, тієніл)
----	---	--------	---------------	---------------	-----	----	---

Експериментальна частина

Спектри ПМР записані на приладі Varian VXR-300 (300 МГц) у розчині ДМСО-D₆. Дані спектрів ПМР та елементного аналізу синтезованих сполук наведені у таблиці 1.

Гідразони 2-9. Розчиняли при нагріванні в етанолі окремо по 0.05 моль ациліндандіону і відповідного гідразину чи гідразиду; гарячі розчини змішували і нагрівали до кипіння. У випадку малорозчинного гідразину чи гідразиду реакцію проводили в ізобутиловому спирті. Після охолодження суміші продукт відфільтровували і при потребі очищали перекристалізацією з ізопропілового чи ізобутилового спирту.

Іміни 10-13. Розчин 0.05 моль ациліндандіону і 0.05 моль аміну в 30 мл етанолу кип`ятили протягом 3-5 годин. Осад, що випадав після охолодження, відфільтровували, промивали етанолом і кристалізували з 2-пропанолу.

2-(2-Тієнілкарбоніл)-1,3-індандіон (14). До 0.1 моль металевого натрію, диспергованого у 5 мл толуєну, додали 40 мл сухого бензену і 0.12 моль метанолу. Суміш кип`ятили протягом 5 год. до повного перетворення натрію у метаноліат. Після охолодження додали по 0.1 моль діетилфталату і 2-ацетилтіофену і реакційну суміш залишили на добу. Після цього розчинник випарували, до залишку долили 250 мл води і перемішували протягом години. Після відстоювання суміші прозорий розчин злили знад оліїстого залишку і підкислили НСІ до слабкокислої реакції. Продукт, що випав у осад, відфільтрували і очищали перекристалізацією з ізопропілового спирту. Отримали 8.5 г світло-жовтої кристалічної речовини.

РЕЗЮМЕ

Здійснено синтез нових ацильних похідних 1,3-індандіону з ароматичними та гетероциклічними замісниками. Одержано низку азометинів та гідразонів на основі нових та вже відомих 2-ациліндандіонів, досліджено їх структуру та фізичні властивості. Синтезовано перший представник гетароїліндандіонів - 2-(2-тієнілкарбоніл)-1,3-індандіон.

РЕЗЮМЕ

Осуществлен синтез новых ацильных производных 1,3-индандиона с ароматическими и гетероциклическими заместителями. Получен ряд азометинов и гидразонов на основе новых и уже известных 2-ацилиндандионов, исследована их структура и физические свойства. . Синтезирован первый представитель гетароилиндандионов - 2-(2-тиенилкарбонил)-1,3-индандион.

SUMMARY

The synthesis of the new 1,3-indanedione acyclic derivatives with aromatic and heterocyclic substituents have been made. The series of azomethynes and hydrazones are obtained on the base of new and already known 2-acyl indanediones, their structure and physical properties are investigated. The first specimen of hetaroylindanediones – 2-(2-thienylcarbonyl)-1,3-indanedione – have been synthesised.

ЛІТЕРАТУРА

1. L.B. Kilgore, J.F. Ford, W.C. Wolfe. Insecticidal Properties of 1,3-Indandiones.// *Ind.Eng.Chem.* – 1942. – V.34. – № 4. – P. 494-497.
2. M.W. Whitehouse, J.E. Leader. Biochemical properties of anti-inflammatory drugs. IX. Uncoupling of oxidative phosphorylation and inhibition of a thiol enzyme (papain) by some cyclic β -diones and ninhydrin // *Biochem.Pharmacol.* – 1967. – Vol.16(3). – P. 537-551.
3. Л.С. Гейта, К.К. Медне и др. Изучение ненасыщенных ацилиндандионов. 1. Синтез 2-циннамоилиндандионов и их физиологическое действие. // *Изв.АН Латв.ССР.* – 1968. – № 3. – С. 317-323.
4. Пат. 8024128 (1980) Японії // *С.А.* – Vol.93. – № 114189
5. Пат. 171342 (1986) ЕС // *С.А.* – Vol.104. – № 109627

Поступило до Редакції 21.09.2002 р.