

27. Synthesis and Study of Bidentate Benzimidazolylidene-Group 10 Metal Complexes and Related Main-Chain Organometallic Polymers / A. J. Boydston, J. D. Rice, M. D. Sanderson [et al.] // *Organometallics*. – 2006. – V. 25. – P. 6087–6088.
28. Tandem transformations of 1,2,4-triazol-5-ylidenes into 5-amidino-1,2,4-triazoles / N. I. Korotkikh, N. V. Glinyayaya, A. H. Cowley [et al.] // *ARKIVOC*. – 2007. – P. 156–172.
29. Синтез похідних краункарбеноїдів / М. І. Короткіх, К. О. Марічев, А. В. Кисельов [та ін.] // *Ukr. bioorg. acta*. – 2008. – № 6. – С. 22–27.
30. Arduengo A. J. Imidazolylidenes, Imidazolinyliidenes, Imidazolidines / A. J. Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler // *Tetrahedron*. – 1999. – V. 55. – P. 14523–14534.
31. Jurkauskas V. Conjugate Reduction of  $\alpha,\alpha$ -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by a Copper Carbene Complex / V. Jurkauskas, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald // *Org. Lett.* – 2003. – V. 5. – № 14. – P. 2417–2420.
32. Stable Carbenes / D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï [et al.] // *Chem. Rev.* – 2000. – V. 100. – P. 39–91.
33. Snyder L. R. Introduction Liquid Chromatography / L. R. Snyder, J. J. Kirkland // Second Ed. – N.-Y.: Wiley-Interscience Publ. – 1979. – 864 p.

Поступило до редакції 06.04.2011 р.

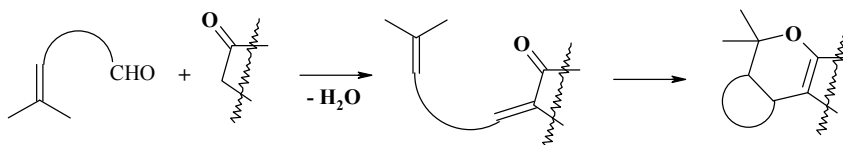
**Ю. О. Рибак, В. С. Матійчук, М. Д. Обушак**  
Львівський національний університет ім. Івана Франка

УДК: 547.322+547.576+547.859

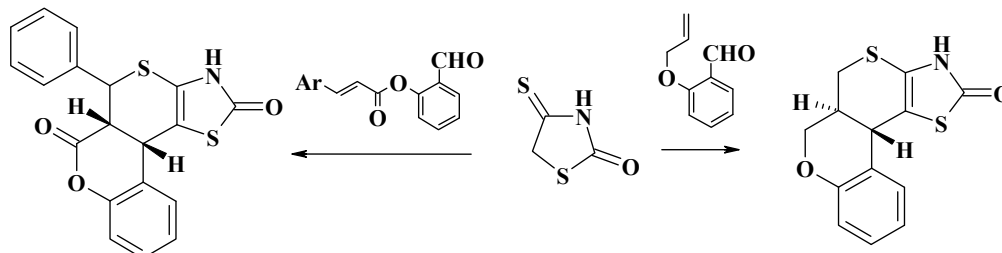
## ВЗАЄМОДІЯ 2-(3-ФЕНІЛ-2-ПРОПЕНІЛОКСИ)БЕНЗАЛЬДЕГІДІВ З БАРБІТУРОВИМИ КИСЛОТАМИ

В останнє десятиліття завдяки розвитку високопродуктивного скринінгу і виявленню великої кількості нових біомішеней різко збільшилася потреба в нових структурах, що містять фармакофорні фрагменти. В зв'язку з цим все більшого значення набувають синтетичні методи, що дозволяють одержувати значну кількість різноманітних сполук (Molecular diversity organic synthesis). До цього типу реакцій можна віднести мультикомпонентні конденсації, однореакторні синтези, каскадні циклізації і перегрупвання, що дозволяють отримувати цільові сполуки за меншу кількість реакційних стадій. Особливу увагу привертають доміно-реакції [1-4] – процеси, в яких відбувається формування двох і більше зв'язків в одних і тих самих реакційних умовах і в яких кожна наступна трансформація відбувається за участю реакційного центру, утвореного на попередній стадії. Характерною особливістю таких процесів є утворення молекул складної будови в одну стадію і високий показник економії атомів. Це робить привабливими такі реакції з точки зору "зеленої" хімії.

В багатьох роботах Л. Тітце продемонстровано синтетичний потенціал доміно-реакції Кневенагеля-гетеро-Дільса-Альдера за участю сполук з активною метиленовою групою. Зокрема, в реакцію вводили ацетилацетон, етилацетат [4], 1,3-циклогександіон, кислоту Мельдрума [5], а також гетероциклічні сполуки: барбітурові кислоти, похідні піразолону [6] та деякі інші [7, 8]:

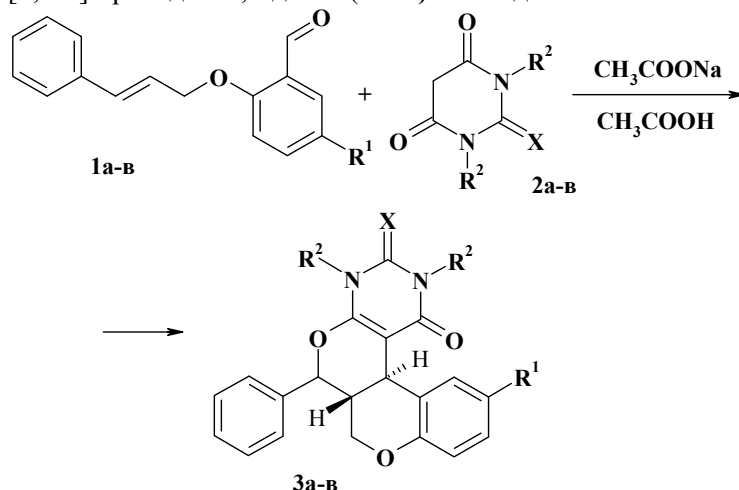


Ця реакція належить до таких, що контролюються взаємодією вищої зайнятої молекулярної орбіталі (ВЗМО) дієну з нижчою вакантною молекулярною орбіталлю (НВМО) дієнофілу. Тому для активації процесу потрібно вводити електрондонорні замісники в дієнофіл. Нещодавно виявлена можливість використання в такій реакції тіобутадієнової системи [9]:



У цьому випадку реакція відбувається завдяки взаємодії ВЗМО дієнофілу з НВМО дієну, що дає змогу проводити реакції з електроноакцепторними замісникам в дієнофілі. З метою дослідження впливу на перебіг доміно-реакції будови замісника у саліциловому альдегіді, що виступає дієнофілом, в даній роботі нами вивчена взаємодія 2-(3-феніл-2-пропенілокси)бензальдегідів (**1a-v**) з барбітуровим кислотами (**2a-v**).

Реакцію проводили кип'ятінням еквівалентної кількості реагентів в оцтовій кислоті в присутності ацетату натрію як основи. З'ясовано, що доміно реакція відбувається: одержані 2,3,4,6а,7,12b-гексагідро-1H,6H-хромено[4',3':4,5]пірано[2,3-d]піримідин-1,3-діони (**3а-в**) з виходами 50–70%.



$R^1 = \text{H}$  (**1a**),  $\text{Cl}$  (**1б**),  $\text{Br}$  (**1в**)

$R^2 = \text{H}$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (**2a**),  $R^2 = \text{Me}$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (**2б**),  $R^2 = \text{H}$ ,  $\text{X} = \text{S}$  (**2в**)

	$R^1$	$R^2$	X
<b>3a</b>	Br	H	O
<b>3б</b>	Cl	H	S
<b>3в</b>	H	Me	O

Виявилось, що друга стадія процесу – внутрішньомолекулярна реакція Дільса-Альдера – є стереоселективною і проходить через перехідний *ендо*-стан. Про це свідчить константа спин-спінової взаємодії протонів біля атомів карбону грані, що з'єднує два піранові цикли. Введення метильних груп (диметилбарбітурова кислота **2б**) та заміна карбонільної групи тіокарбонільною (тіобарбітурова кислота **2в**) суттєво не впливає на перебіг реакції.

### Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  записували на приладі Varian Gemini (200 МГц), розчинник ДМСО- $d_6$ .

**2-(3-Феніл-2-пропенілокси)бензальдегід (1а-в).** В круглодонну колбу зі зворотним холодильником поміщали 0.025 моль заміщеного саліцилового альдегіду, 0.025 моль 3-феніл-2-пропеніл хлориду, 0.0125 моль карбонату калію, 0.025 моля йодиду калію і 25 мл ацетону. Суміш нагрівали протягом 12 год., розводили водою. Осад відфільтровували і перекристалізували зі спирту.

**2-(3-Феніл-2-пропенілокси)бензальдегід (1а).** Вихід 83%.  $T_{\text{топл.}}$  55–56°C. Знайдено, %: С 80.31, Н 5.84.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 80.65, Н 5.92.

**5-Хлоро-2-(3-феніл-2-пропенілокси)бензальдегід (1б).** Вихід 90%.  $T_{\text{топл.}}$  82–83°C. Знайдено, %: С 70.61, Н 4.67.  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ . Обчислено, %: С 70.46, Н 4.80.

**5-Бromo-2-(3-феніл-2-пропенілокси)бензальдегід (1в).** Вихід 95%.  $T_{\text{топл.}}$  96–97°C. Знайдено, %: С 60.31, Н 4.02.  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ . Обчислено, %: С 60.59, Н 4.13.

**Синтез сполук (3а-в).** В круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщали 1.6 ммоль заміщеного саліцилового альдегіду (**1а-в**), 1.6 ммоль барбітурової кислоти (**2а-в**), 0.1 г плавленого безводного натрій ацетату і 10 мл крижаної оцтової кислоти. Розчин кип'ятили впродовж 12 год. Осад, що випав, відфільтровували і перекристалізували з суміші спирт–ДМФА.

**11-Бromo-6-феніл-2,3,4,6а,7,12b-гексагідро-1H,6H-хромено[4',3':4,5]пірано[2,3-d]піримідин-1,3-діон (3а).** Вихід 64%.  $T_{\text{топл.}}$  288°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч.): 2.53 м (1H, CH); 3.63 д (1H, CH,  $J=10.2$  Гц); 4.18 д (1H, CH<sub>2</sub>,  $J=10.2$  Гц); 4.26 ш.с (1H, CH<sub>2</sub>); 5.09 д (1H, CH,  $J=10.2$  Гц); 6.79 д (1H, Ar,  $J=8.6$  Гц); 7.29 д (1H, Ar,  $J=7.8$  Гц); 7.40–7.61 м (6H, Ar); 11.08 с (1H, NH); 11.53 (1H, NH). Знайдено, %: С 56.07, Н 3.67, N 6.31.  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$ . Обчислено, %: С 56.22, Н 3.54, N 6.56.

**3-Тіоксо-6-феніл-11-хлоро-2,3,4,6а,7,12b-гексагідро-1H,6H-хромено[4',3':4,5]пірано[2,3-d]піримідин-1-он (3б).** Вихід 70%.  $T_{\text{топл.}}$  184°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч.): 2.48 м (1H, CH); 3.63 д (1H, CH,  $J=11.3$  Гц); 4.20 д (1H, CH<sub>2</sub>,  $J=10.9$  Гц); 4.30 д (1H, CH<sub>2</sub>,  $J=5.1$  Гц); 5.12 д (1H, CH,  $J=11.3$  Гц); 6.80–7.02 м (2H, Ar); 7.05–7.20 м (1H, Ar); 7.30–7.60 м (4H, Ar); 7.96 с (1H, Ar); 12.44 с (1H, NH); 12.91 с (1H, NH). Знайдено, %: С 60.02, Н 3.88, N 6.85.  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ . Обчислено, %: С 60.23, Н 3.79, N 7.02.

**2,4-Диметил-6-феніл-2,3,4,6а,7,12b-гексагідро-1Н,6Н-хромено[4',3':4,5]пірано[2,3-*d*]піримідин-1,3-діон (3в).** Вихід 52%.  $T_{\text{топл.}}$  275°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч.): 2.27 м (1Н, CH); 3.10–3.25 м (6Н, CH<sub>3</sub>); 3.66 д (1Н, CH,  $J=10.9$  Гц); 4.25 д (1Н, CH<sub>2</sub>,  $J=10.9$  Гц); 4.37 д (1Н, CH<sub>2</sub>,  $J=4.7$  Гц); 5.16 д (1Н, CH,  $J=10.9$  Гц); 6.80–7.40 м (9Н, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Знайдено, %: С 70.07, Н 5.61, N 7.55. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Обчислено, %: С 70.20, Н 5.36, N 7.44.

**РЕЗЮМЕ**

Досліджено взаємодію 2-(3-феніл-2-пропенілокси)бензальдегідів з барбітуровими кислотами. Показано, що процес відбувається як двостадійна доміно-реакція Кневенагеля-гетеро-Дільса-Альдера. З'ясовано стереохімічні особливості реакції.

**РЕЗЮМЕ**

Исследовано взаимодействие 2-(3-фенил-2-пропенилокси)бензальдегидов с барбитуровыми кислотами. Показано, что процесс протекает как двухстадийная домино-реакция Кневенагеля-гетеро-Дильса-Альдера. Определены стереохимические особенности реакции.

**SUMMARY**

The reaction of 2-(3-phenyl-allyloxy)benzaldehydes with barbituric acids was investigated. It was show that the process proceeds as domino Knoevenagel hetero-Diels-Alder reaction. The stereochemical features of the reaction were discovered.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Tietze L.F. Domino Reactions in Organic Synthesis / L.F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke // Weinheim: Wiley-VCH, 2006. 621 p.
2. Tietze L.F. Domino Reactions in Organic Synthesis / L.F. Tietze // Chem. Rev. – 1996. – Vol. 96, № 1. – P. 115–136.
3. Tietze L.F. Domino reactions in the synthesis of heterocyclic natural products and analogs / L.F. Tietze, N Rackelmann // Pure Appl. Chem. – 2004. – Vol. 76, № 11. – P. 1967–1983.
4. Domingo L.R. Theoretical studies on domino cycloaddition reactions / L.R. Domingo // Mini-Rev. Org. Chem. – 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 47–57.
5. Bogdanowicz-Szwed K. Intramolecular hetero-Diels-Alder reactions of functionalized  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds: polycyclic 2*H*-pyran derivatives / K. Bogdanowicz-Szwed, A. Palasz // Monats. Chem. – 1999. – Vol. 130. – P. 795–807.
6. Tietze, L.F. Domino-reactions: The tandem-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction and its application in natural product synthesis / L.F. Tietze // J. Heterocycl. Chem. – 1990. – Vol. 27, № 1. – P. 47–69.
7. Snider B.B. Total Synthesis of ( $\pm$ )-Leporin A / B.B. Snider, Q. Lu // J. Org. Chem. – 1996. – Vol. 61, № 8. – P. 2839–2844.
8. Haake M. Domino Knoevenagel hetero-Diels-Alder/Ene reactions with 1 $\lambda^6$ .2.6-thiadiazine-3.5-diones / M. Haake, H. Holz // Phosph. Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 1999. – Vol. 153, № 1. – P. 407–408.
9. A new domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction / V.S. Matiychuk, R.B. Lesyk, M.D. Obushak [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49, № 31. – P. 4648–4651.
10. Tietze L.F. Stereoselective Intramolecular hetero Diels-Alder reactions of cyclic benzylidenesulfoxides and DFT calculations on the transition structures / L.F. Tietze, T. Pfeiffer, A. Schuffenhauer // Eur. J. Org. Chem. – 1998. – № 12. – P. 2733–2741.

Поступило до редакції 29.12.2010 р.

**А. М. Демченко, О. І. Барчина, В. В. Суховєєв\*,  
О. С. Смольський\*\*, А. В. Курач\*\***

**Інститут фармакології та токсикології АМН України  
\*Ніжинський державний університет ім. Миколи Гоголя**

**\*\*Чернігівський національний педагогічний університет ім. Т.Г.Шевченка**

УДК 542.88:547.897:547.588.51:547.425.3

## **СИНТЕЗ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 2-R-(4,6-ДИПІРОЛІДИН-1-ІЛ)-[1,3,5]-ТРИАЗИН-2-ІЛ)-N- ГІДРАЗІНОКАРБОТІОАМІДІВ**

В основі розвитку патологічних процесів організму знаходиться оксидативний стрес, який виникає внаслідок зміщення окисно-відновного гомеостазу в бік прооксидантної компоненти. Характерною ознакою цих процесів може бути інтенсифікація реакцій пероксидного окиснення ліпідів, яке, як відомо [1],