

УДК 547.833

РЕАКЦІЇ ПОХІДНИХ ХЛОРОХІНОЛІНКАРБАЛЬДЕГІДУ З S(O)-НУКЛЕОФІЛЬНИМИ РЕАГЕНТАМИ ТІЕНОПІРИМІДИНОВОГО ТА ТРИАЗОЛЬНОГО РЯДУ

Онисько М.Ю., Лялько О.В., Різак Г.В., Хрипак С.М., Лендел В.Г.

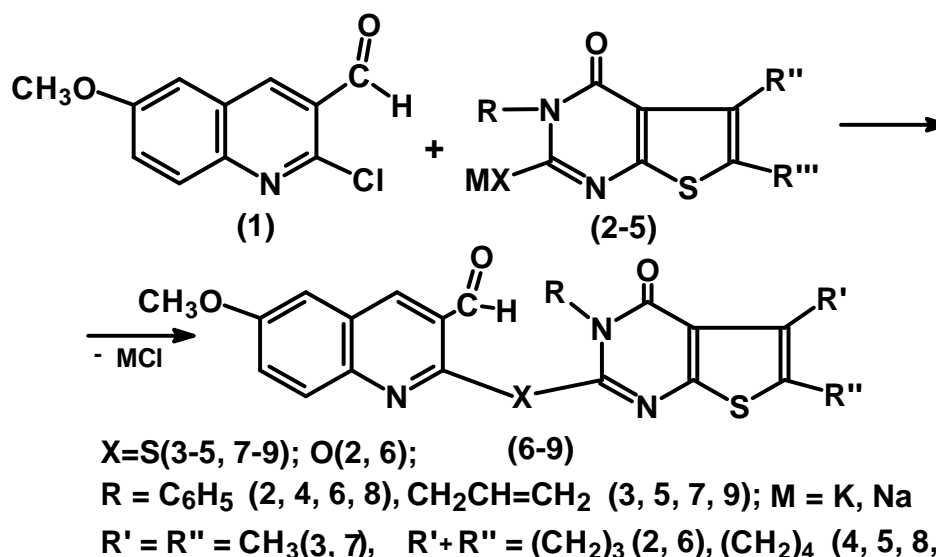
Ужгородський національний університет, 88000, м.Ужгород, вул.Підгірна 46

Виходячи з літературних даних [1] по синтезу похідних хлорохінолінкарбальдегіду, можна зробити висновок, що найбільш зручним та ефективним є метод електрофільної атаки ароматичних ацильованих амінів реактивом Вільсмерера. Даний метод дає високі виходи в реакції та простий у виділенні кінцевих речовин.

Атом Хлору у алкілпохідних 3-форміл-2-хлорохіноліну рухливий і досить легко заміщується нуклеофільними реагентами. Так, наприклад, при реакції вихідного субстрату з вторинними амінами, похідними тіофенулу з високими виходами утворюються відповідні продукти заміщення [2].

Для реакцій заміщення атому Хлору були вибрані O- та S- нуклеофіли. Як нуклеофільні реагенти нами використані натрієві або калієві солі похідних 2-тіо-(оксо)тієнопіримідину. Вибір таких реагентів мотивується високою біологічною активністю речовин піримідинового ряду, а в поєднанні з хінолінами вони можуть проявляти унікальні біологічні, а можливо і фізіологічні властивості.

Реакції хлорохіноліну з солями тієнопіримідину проводили у водно-спиртовому середовищі при нагріванні до 100°C. Схематично перебіг реакції можна зобразити за схемою:



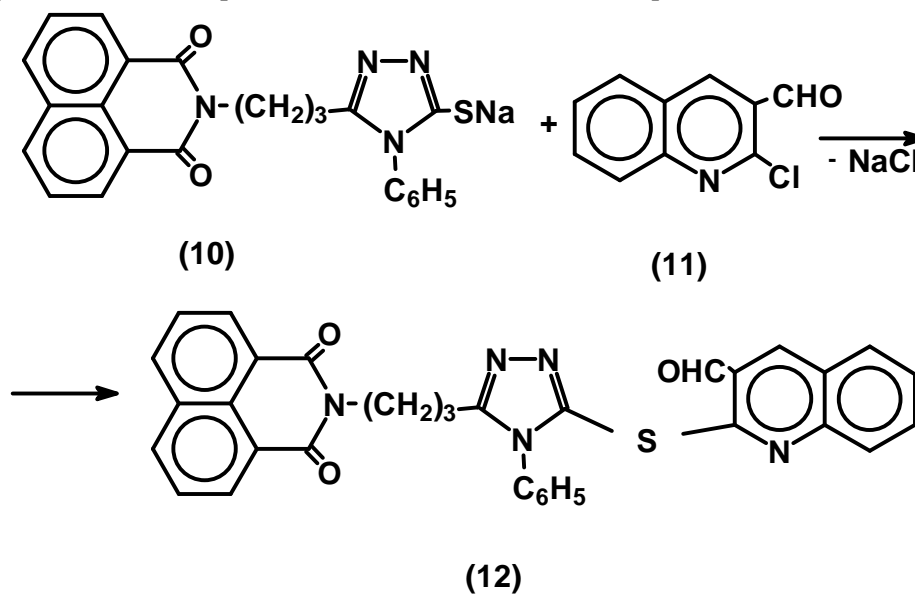
Після видалення розчинника з виходами 77-79 % утворювалися осадки, які добре промивали гарячою водою для відділення хлоридів натрію або калію і перекристалізували з водного етанолу. В результаті декількох перекристалізацій одержано індивідуальні сполуки.

Склад і будову сполук (6-9) доведено елементним аналізом на Нітроген та ПМР спектроскопією.

У спектрі ПМР сполуки 9 спостерігаються сигнали протонів циклогексенового фрагменту у вигляді двох мультиплетів при 1,75 м.ч. і 2,65 м.ч., групи

OCH_3 у вигляді синглету при 3, 90 м.ч. Класичний характер сигналів алільної групи свідчить про те, що вона не приймає участі в реакції. Наявність сигналів ароматичних протонів і протону альдегідної групи як у вихідному хлорохінолінкарбальдегіді **1** доводить запропоновану структуру сполуки **9**.

В продовження синтезу можливих біо- та фармакоактивних речовин, як



Склад та індивідуальність сполуки **12** доведена елементним аналізом на N, індивідуальність – чіткою температурою топлення та тонкошаровою хроматографією. Отже, в результаті проведеного дослідження одержано нові сполуки хінолінового, тієнопіримідинового та триазольного рядів, які можуть бути використані як біологічно активні речовини.

Висновки

Проведено реакції 5-метоксі-3-форміл-2-хлорхіноліну з похідними 2-меркапто(гідрокси)тієнопіридину та похідним 1,2,4-триазолу, в результаті чого синтезовано п'ять нових речовин.

Індивідуальність продуктів підтверджено чіткими температурами топлення, елементним аналізом на Нітроген, тонкошаровою хроматографією та ПМР-спектроскопією.

нуклеофільний реагент для реакції з 3-форміл-2-хлорохіноліном (**11**) була вибрана натрієва сіль 4,5-заміщеного 3-меркапто-1,2,4-триазолу (**10**). Реакцію проводили в аналогічних умовах, що й в синтезах з похідними тієнопіримідину. В результаті реакції одержано сполуку (**12**), яка містить три біоактивні фрагменти – ізохіноліновий, хіноліновий та триазольний.

Експериментальна частина

Спектри ПМР знімали на спектрометрі "Varian-400" (400 МГц) в $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$ з внутрішнім стандартом ТМС.

Сполуки **1**, **11** синтезовані за методикою [1]. Виходи 56, 64%. $T_{\text{топл}}$ 145°C та 192°C.

Сполуки **2-5** синтезовані за методикою [3]. Виходи 65–95%. $T_{\text{топл}} > 300^\circ\text{C}$.

Сполуку **10** синтезовано за методикою [4]. Вихід 96%. $T_{\text{топл}}$ 244°C.

6-Метокси-2-(4-оксо-3-феніл-3,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[4,5]тієно[2,3-d]піримідин-2-ілокси)-3-хінолінкарбальдегід (6).

0.36 г (0,0016 моль) сполуки **1** розчиняють при нагріванні до 100°C на водяній бані у 20 мл етанолу і додають 0.5 г (0,0016 моль) речовини **2**, яку розчинено в 15 мл суміші етанол-вода. Реакційну суміш кип'ятили на водяній бані протягом 3 годин. Виділений NaCl відфільтрували, розчинник з фільтрату видалили. Утворений світло-жовтий осад перекристалізували з суміші етанол-вода. Вихід 0.4 г (79%). $T_{\text{топл}}$ 115°C. %N_{зн} 8.25.

$C_{26}H_{19}N_3O_4S$. %N_{об} 8.95.

2-(3-Аліл-5,6-диметил-4-оксо-3,4-дигідро-тієно[2,3-d]піримідин-2-ілсульфаніл)-6-метоксі-3-хінолінкарбальдегід (7). Вихід 0.39 г (78%). T_{топл} 110°C. %N_{зн} 9.2. $C_{22}H_{19}N_3O_3S_2$. %N_{об} 9.6.

6-Метоксі-2-(4-оксо-3-феніл-3,4,5,6,7,8-гексагідробензо[4,5]тієно[2,3-d]піримідин-2-ілсульфаніл)-3-хінолінкарбальдегід (8).

Вихід 0.35 г (78%). T_{топл} 134°C. %N_{зн} 8.41. $C_{27}H_{21}N_3O_3S_2$ %N_{об} 8.62.

2-(3-Аліл-4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідробензо[4,5]тієно[2,3-d]піримідин-2-ілсульфаніл)-6-метоксі-3-хінолінкарбальдегід (9). Вихід 0.67 г (77%). T_{топл} 120°C. %N_{зн} 9.26.

$C_{24}H_{21}N_3O_3S_2$ %N_{об} 9.06. Спектр ПМР (DMSO-d₆, δ, ТМС), м.ч.: м 1.75 (4Н; 2CH₂), м 2.65 (4Н; 2CH₂), с 3.95 (3Н; CH₃), д 4.95 (2Н; =CH₂), д 5.15 (2Н; CH₂), м 5.85 (Н; =CH), дд 7.63 (2Н; 7,8-СН аром), д 7.93 (1Н; 4-СН аром), с 8.83 (1Н; 4-СН пірид), с 10.42 (1Н; СНО).

2-[5-[3-(1,3-Діоксо-2,3,3-тетрагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-2-іл)пропіл]-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфаніл]-3-хінолінкарбальдегід (12). До 1 г (0.002 моль) триазолу 10 додаємо 0.1 г (0.0025 моль) водно-спиртового розчину гідроксиду натрію і нагріваємо. При розчиненні додаємо 0.4 г

(0.002 моль) 2-хлорхінолін-3-карбальдегіду 11 у 10 мл етанолу і кип'ятимо на водяній бані 1,5 години. Розчинник видаляємо. Перекристалізація з етанолу. Вихід 0.74 г (74%). T_{топл} 168°C. %N_{зн} 12.17. $C_{33}H_{23}N_5O_3S$. %N_{об} 12.29.

Література

1. O. Meth-Cohn, B. Narine and B. Tarnowski. A versatile new synthesis of quinolines and related fused pyridines. The synthesis of 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes. // Tetrahedron Let. –1979. –P.1520
2. Онисько М.Ю., Балог І.М., Лендел В.Г., Реакції функціонально заміщених хінолінів з нуклеофільними реагентами. // Наук.вісник УжНУ. Серія Хімія. –2002. – Вип.7. –С.53-55.
3. Добош А.А., Хрипак С.М., Смоланка И.В. Циклизация замещённых 2-ацилтиоуреидо-3-карбэтокситиофенов. // ХГС.–1974.–№ 4. –С.486-488.
4. Зборовський Ю.Л., Сливка М.В., Хрипак С.М., Станінець В.І., Дубанич М.В. Синтез і гербіцидна активність похідних 2-[3-(2Н-3-тіо-1,2,4-триазол-5-іл)пропіл]-1H-бенз[de]ізохінолін-1,3(2Н)-діонів. // Зб. "ФАР". –2000. –Т.30,№2. –С.19-23.

REACTION OF CHLOROQUINOLINOCARBALDEGIDE DERIVATIVES WITH S(O)-NUCLEOPHILIC REAGENTS OF THIENOPYRIMIDINE AND TRIAZOLE ROW.

Onysko M.Yu., Lialko O.V., Rizak G. V., Kchripak S.M., Lendel V.G.

The interaction between derivatives of chloroquinolynocarbaldehyde and salts of 2-thio(oxo)thienopyrimidine or salts of 3-thio-1,2,4-triazole leads to new compounds, which have potential biological and pharmacological activity.