

УДК 547.814.5

СИНТЕЗ О-АМІНОКАРБОНІЛОКСИМІВ, N-СЕМІКАРБАЗОНІВ ТА N-ТІОСЕМІКАРБАЗОНІВ СПІРОДИГІДРОПІРАНОХРОМЕН-2-ОНІВ

М.В.Веселовська, С.В.Шилін, В.П.Хиля

Київський національний університет ім.Тараса Шевченка
01033, м. Київ, вул. Володимирська, 64. E-mail: vesmarvic@mail.ru

Ключові слова: кумарини; спіродигідропіранокумарини; гідрозони; оксими; амінокарбонілоксими; семікарбазони; тіосемікарбазони; синтез

Взаємодією гідрозонів та оксимів спіродигідропіранохромен-2-онів з ізоціанатами та ізотіоціанатами синтезовані відповідні амінокарбонілоксими, семікарбазони та тіосемікарбазони.

SYNTHESIS OF O-AMINOCARBONYLOXYMES, N-SEMICARBAZONES AND N-THIOSEMICARBAZONES OF SPIRODIHYDROPYRANOCHROMEN-2-ONES

M.V.Veselovska, S.V.Shilin, V.P.Khilya

Aminocarbonyloxymes, semicarbazones and thiosemicarbazones of spirodihydropyranochromen-2-ones have been obtained from the corresponding hydrozones and oxymes by the reaction with isocyanates and isothiocyanates.

СИНТЕЗ О-АМИНОКАРБОНІЛОКСИМОВ, N-СЕМІКАРБАЗОНОВ И N-ТІОСЕМІКАРБАЗОНОВ СПІРОДИГІДРОПІРАНОХРОМЕН-2-ОНОВ

M.V.Веселовская, С.В.Шилин, В.П.Хиля

Взаимодействием гидразонов и оксимов спиродигидропиранохромен-2-онов с изоцианатами и изотиоцианатами синтезованы соответствующие аминокрбонилоскисмы, семикарбазоны и тиосемикарбазоны.

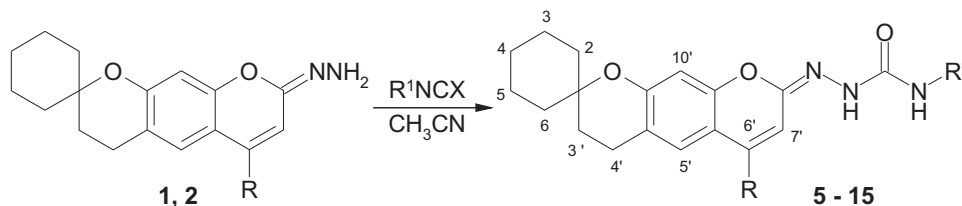
Кумарини – важливий клас природних гетероциклічних сполук з різноманітною біологічною активністю. Вони широко розповсюджені в рослинному світі і є традиційними об'єктами для створення нових фармакологічних субстанцій шляхом отримання аналогів природних біорегуляторів. Перевага такого типу сполук полягає в їх структурній близькості до біохімічних об'єктів живого організму, що, в свою чергу, зменшує виникнення побічних ефектів. Досить цікавими похідними кумаринів для пошуку нових біологічно активних сполук є спіродигідропіранокумарини. Ці речовини мало вивчені [1], хоча аналіз їх біологічної дії [2] вказує на те, що вони можуть бути фізіологічно перспективними субстанціями.

В поданій роботі здійснено модифікацію гідрозонів спіро[(4-метил-7,8-дигідропірано[3,2-g]хромен-2-он)-8,1'-циклогексану] **1**, спіро[(4-етил-7,8-

дигідропірано[3,2-g]хромен-2-он)-8,1'-циклогексану] **2** та оксимів спіро[(2,3,9,10-тетрагідродигідропірано[3,2-g]хромен-4-он)-8,1'-циклогексану] **3** і спіро[(1,2,3,4,10,11-гексагідробензо[с]пірано[3,2-g]хромен-5-он)-9,1'-циклогексану] **4** з метою створення нових біологічно активних сполук. У ролі ефективних модифікуючих реагентів обрані ізоціанати та ізотіоціанати – сполуки, які широко використовуються для введення фармакофорних (тіо)карбомойльних фрагментів [3, 4].

Вихідні гідрозони **1, 2** синтезовані обробкою спиртових розчинів відповідних тіонів гідразингідратом [5]. Оксими **3, 4** отримані реакцією відповідних бензопіран-2-тіонів з гідрохлоридом гідроксиламіну в піридині [5].

Встановлено, що гідрозони **1, 2** реагують з ізоціанатами та ізотіоціанатами при кімнатній температурі в розчині ацетонітрилу з утворенням



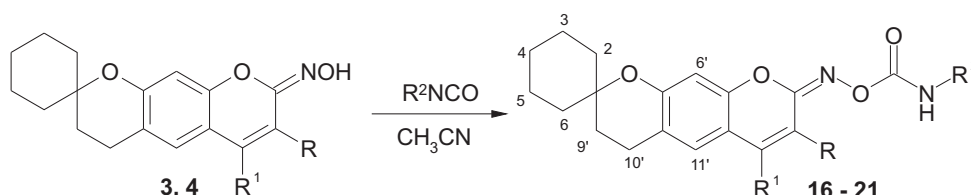
- 1, R=Me; 2, R=Et; 5, X=O R=Me R¹=CH₂=CH-CH₂; 6, X=O R=Me R¹=цикло-C₃H₅;
7, X=O R=Et R¹=CH₂CH₂(4-MeO)C₆H₄; 8, X=O R=Me R¹= Ph; 9, X=O R=Et R¹=3-CF₃C₆H₄;
10, X=O R=Et R¹=3,4-Cl₂C₆H₃; 11, X=S R=Et R¹=CH₂-2-(тетрагідрофурил); 12, X=S R=Et R¹=4-MeC₆H₄;
13, X=S R=Me R¹=3-ClC₆H₄; 14, X=S R=Et R¹= 4-CF₃C₆H₄; 15, X=S R=Me R¹=2,4-(MeO)₂C₆H₃

Схема 1

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості сполук

Сполука	Вихід, %	Т.пл., °С	Знайдено, %				Вирахувано, %			
			С	Н	N	S	С	Н	N	S
5	74	254-255	66,65	7,02	10,65	-	69,27	7,13	11,02	-
6	60	255-256	69,01	7,38	11,01	-	69,27	7,13	11,02	-
7	81	202-203	71,13	7,2	8,56	-	71,14	7,21	8,58	-
8	85	251-251	72,38	6,94	10,25	-	71,92	6,52	10,06	-
9	82	246-247	64,93	5,84	8,4	-	64,92	5,65	8,41	-
10	80	247-248	62,41	5,43	8,41	-	62,40	5,44	8,4	-
11	88	206-207	69,89	7,31	9,23	6,78	67,60	7,54	9,21	6,78
12	80	234-235	66,53	6,65	8,88	6,42	70,25	6,77	9,1	6,45
13	96	233-234	62,15	5,59	8,99	6,64	64,16	5,6	8,98	6,85
14	97	215-216	64,44	5,7	8,59	6,52	62,9	5,47	8,15	6,22
15	66	231-232	65,69	6,34	8,5	6,2	65,7	6,33	8,51	6,5
16	95	210-211	67,68	5,63	5,8	-	67,71	5,68	5,85	-
17	77	184-185	69	6,38	5,56	-	67,53	6,41	5,7	-
18	70	207-208	64,49	5,41	5,6	-	65,62	5,31	5,47	-
19	72	220-221	69,47	6,6	5,4	-	69,48	6,61	5,4	-
20	91	251-252	65,85	5,89	5,38	-	66,6	5,97	5,36	-
21	71	236-237	70,35	6,04	5,78	-	70,57	6,13	5,88	-



3, RR¹=(CH₂)₃; 4, RR¹=(CH₂)₄; 6, RR¹=(CH₂)₃, R²=3-ClC₆H₄; 17, RR¹=(CH₂)₃, R²=3,4-(MeO)₂C₆H₃;
 18, RR¹=(CH₂)₃, R²=3-CF₃C₆H₄; 19, RR¹=(CH₂)₄, R²=3,4-(MeO)₂C₆H₃;
 20, RR¹=(CH₂)₃, R²=2-MeO-5-ClC₆H₃; 21, RR¹=(CH₂)₄, R²=4-FC₆H₄

Схема 2

Таблиця 2

Спектри ЯМР 1H (тіо)семікарбазонів 5-15

Сполука	H-2,3,4,5,6,3' (12H, м)	H-4' (2H, т)	H-5' (1H, с)	H-7' (1H, с)	H-10' (1H, с)	NNH	NH	R	R ¹
5	1,2-1,9 м	2,72 т	7,05 с	5,97 с	6,68 с	9,15 с	6,4 уш с	2,16 с (3H, CH ₃ -6')	3,79 д (2H, CH ₂ -3); 5,05-5,15 д д (2H, CH ₂ -1); 6,68 м (1H, H-2)
6	1,25-1,85 м	2,72 т	7,04 с	5,95 с	6,73 с	9,2 с	6,36 с	2,16 с (3H, CH ₃ -6')	0,5 уш с (2H, CH ₂ -2); 0,66 д (2H, CH ₂ -3); 2,51 м (1H, H-1)
7	1,05-1,95 м	2,7 т	7,15 с	5,92 с	6,65 с	8,96 с	6,4 уш с	1,95 т (3H, CH ₃ -6') 2,75 м (2H, CH ₂ -6')	3,2 уш с, 3,34 уш с (4H, CH ₂ -1, 2); 6,8 д (2H, H-2, H-3); 7,1 д (2H, H-5, H-6)
8	1,2-1,8 м	2,73 т	7,08 с	6,08 с	6,68 с	9,47 с	8,5 с	2,7 с (3H, CH ₃ -6')	6,94 т (1H, H-4, J=7,2); 7,23 т (2H, H-3, H-5, J=8); 7,55 д (2H, H-2, H-6, J=8)
9	1,15-2 м	2,74 т	7,13 с	6,07 с	6,7 с	9,66 с	8,93 с	2 т (3H, CH ₃ -6') 2,58 м (2H, CH ₂ -6')	7,23 д (1H, H-4); 7,43 т (1H, H-5); 7,82 д (1H, H-6); 8,07 с (1H, H-2)
10	1,15-2 м	2,75 т	7,12 с	6,06 с	6,7 с	9,64 с	8,87 с	2 т (3H, CH ₃ -6') 2,6 м (2H, CH ₂ -6')	7,38 д (1H, H-5, J=8); 7,53 д (1H, H-6, J=8); 7,99 с (1H, H-2)
11	1,05-1,8 м	2,75 т	7,16 с	6,03 с	6,82 с	9,75 с	8 уш с	2,6 с (3H, CH ₃ -6')	1,7-2,75 м (8H, CH ₂ -1, 3, 4, 5); 3,48 уш с (1H, H-2); 3,75 м (2H, CH ₂ -1)
12	1,35-1,86 м	2,7 т	7,19 с	6,09 с	6,85 с	9,5 с	10,05 с	2,6 с (3H, CH ₃ -6')	2,33 с (3H, CH ₃ -4); 2,49 д (2H, H-5, H-6, J=8,4); 7,1 д (2H, H-2, H-3, J=12)
13	1,3-1,85 м	2,76 т	7,08 с	6,07 с	6,7 с	9,25 с 9,56 с	8,65 д (J=8,8)	2,24 с (3H, CH ₃ -6')	7,11 д (1H, H-4); 7,25 с (1H, H-2); 7,32 т (1H, H-5, J=8); 7,4 д (1H, H-6, J=8)
14	1,34-1,93 м	7,76 т	7,25 с	6,05 с	6,7 с	7,13 с	9,23 д д	2,62 с (3H, CH ₃ -6')	7,6 д (2H, H-3, H-2, J=4); 7,92 д (2H, H-6, H-5, J=6)
15	1,16-1,96 м	2,74 т	7,04 с	6,02 с	6,63 с	9,05 с 9,17 с	8,33 д (J=8,8)	2,2 с (3H, CH ₃ -6')	6,5 уш с (2H, H-5, H-6); 7,24 с (1H, H-3)

Спектри ЯМР ^1H О-амінокарбонілоксимів **16-21**

Сполука	H-2,3,4,5,6,9' (12H, м)	H-10' (2H, т)	H-6' (1H, с)	H-11' (1H, с)	NH	RR ¹	R ²
16	1,17-1,9 м	2,75 т	6,67 с	7,07 с	9,85 с	2,18 (2H, м); 2,75 (2H, т); 2,87 (2H, т); (CH ₂ CH ₂ CH ₂)	7,65 с (1H, H-2); 6,9 д (1H, H-4); 7,26 т (1H, H-5, J=8); 7,45 д (1H, H-6, J=8)
17	1,22-1,85 м	2,77 т	6,69 с	7,05 с	9,53 с	2,17 (2H, м); 2,77 (2H, т); 2,9 (2H, т); (CH ₂ CH ₂ CH ₂)	6,11 с (1H, H-2); 6,76 с (2H, H-5, H-6)
18	1,25-1,8 м	2,75 т	6,65 с	7,07 с	10 с	2,24 (2H, м); 2,75 (2H, т); 2,87 (2H, т); (CH ₂ CH ₂ CH ₂)	7,93 с (1H, H-2); 7,76 д (1H, H-4); 7,48 т (1H, H-5); 7,29 д (1H, H-6)
19	1,2-1,96 м	2,76 т	6,76 с	7,19 с	9,46 с	1,7-1,8 (4H, м); 2,45 (2H, т); 2,64 (2H, т); (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)	6,64 с (1H, H-2); 6,12 уш с (1H, H-6)
20	1,15-1,97 м	2,77 т	6,72 с	7,21 с	9,15 с	1,7-1,8 (4H, м); 2,4 (2H, т); 2,66 (2H, т); (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)	6,99 с (2H, H-4, H-3); 8,05 с (1H, H-6)
21	1,23-1,94 м	2,76 т	6,6 с	7,18 с	9,58 с	1,7-1,8 (4H, м); 2,43 (2H, т); 2,62 (2H, т); (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)	7,03 т (2H, H-2, H-3); 7,54 т (1H, CH-6, H-5)

сполук **5-15** (схема 1, табл. 1), будова яких підтверджена даними елементного аналізу та спектрів ЯМР ^1H (табл. 2). В останніх поряд із сигналами спіродигідропіранохроменової системи та N-(тіо)семікарбазидних фрагментів наявні сигнали (тіо)семікарбазидних протонів в області 6,3-9,5 м.ч. та 9,0-9,7 м.ч.

При взаємодії оксимів **3, 4** з ароматичними ізоціанатами в аналогічних умовах отримані сполуки **16-21** (схема 2, табл. 1), будова яких підтверджена даними елементного аналізу та спектрів ЯМР ^1H (табл. 3), з типовим сигналом уретанового протона в області 9,1-10,0 м.ч.

При проведенні експерименту виявлено, що оксими **3, 4** з ізотіоціанатами та аліфатичними ізоціанатами не реагують.

Експериментальна частина

Перебіг реакцій контролювали методом ТШХ на пластинках Merck 60 F254 в системі хлоро-

форм-метанол (9:1). Температуру плавлення визначали на блоці Кофлера. Спектри ЯМР ^1H реєстрували на спектрометрах Varian Mercury-400 в розчинах DMSO (внутрішній стандарт – TMS).

Вихідні сполуки **1-4** отримані за методом [5].

Синтез N-семікарбазонів (5-10), N-тіосемікарбазонів (11-15) та О-амінокарбонілоксимів (16-21). До розчину 3 ммоль гідразону **1, 2** або оксиму **3, 4** в 5 мл ацетонітрилу додали 3,5 ммоль відповідного ізоціанату (ізотіоціанату) в 3 мл ацетонітрилу і перемішували при 50°C впродовж 2-2,5 год. Осад, який утворився, відфільтрували і кристалізували з етанолу.

Висновки

Синтезовано ряд нових похідних кумаринів – амінокарбонілоксимів, семікарбазонів та тіосемікарбазонів, будова яких підтверджена результатами фізико-хімічних досліджень.

Література

1. *Ei-Desoky El-S.I., El-Telbani E.M. // Z. Naturforsch. – 1998. – 53 B. – P. 909.*
2. *Panteleon V., Marakos P., Pouli N. et al. // J. Pharm. Pharmacol. – 2003. – 55. – P. 1029.*
3. *Ковтуненко В.О. // Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему. – 1997. – С. 92-95, 191, 260.*
4. *Negwer M. // Organic-chemical drugs and their synonyms. – 1994. – Vol. I-IV.*
5. *Веселовская М.В., Гаразд М.М., Хиля В.П. и др. // ХГС. – 2008. – №2. – С. 208-216.*

Надійшла до редакції 10.11.2010 р.