

УДК 547.859.5:547.895

## СИНТЕЗ КОМБІНАТОРНИХ БІБЛІОТЕК 3-ЗАМІЩЕНИХ 2-МЕТИЛ-4-ТІОКСО-3,4,5,6-ТЕТРАГІДРО-2H-2,6-МЕТАНО-1,3,5-БЕНЗОКСАДІАЗОЦИНІВ ТА ЇХ 4-ОКСОАНАЛОГІВ ЗА РЕАКЦІЄЮ БІДЖИНЕЛЛІ

С.С.Коваленко, О.В.Заремба, Т.А.Борисова, В.М.Нікітченко,  
С.М.Коваленко, В.П.Черних

Національний фармацевтичний університет  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: kosn@ukrfa.kharkov.ua

*Ключові слова:* реакція Біджинеллі; 2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцини;  
комбінаторні бібліотеки; високопродуктивний скринінг

*Розроблено підхід до синтезу комбінаторних бібліотек 3-заміщених 2-метил-4-тіоксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцинів та їх 4-оксоаналогів за реакцією Біджинеллі. Будову отриманих сполук підтверджено методами <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії. Синтезовані комбінаторні бібліотеки можуть бути використані для пошуку нових біологічно активних речовин методом високопродуктивного скринінгу.*

### **SYNTHESIS OF COMBINATORIAL LIBRARIES OF 3-SUBSTITUTED 2-METHYL-4-THIOXO-3,4,5,6-TETRAHYDRO-2H-2,6-METHANO-1,3,5-BENZOXADIAZOCINES AND THEIR 4-OXO ANALOGUES IN THE BIGINELLI REACTION CONDITIONS**

*S.S.Kovalenko, O.V.Zaremba, T.A.Borisova, V.M.Nikitchenko, S.N.Kovalenko, V.P.Chernykh*  
*The approach to the synthesis of combinatorial libraries of 3-substituted of 2-methyl-4-thioxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-2,6-methano-1,3,5-benzoxadiazocine and their 4-oxo analogues in the Biginelli reaction conditions has been developed. The structure of the compounds obtained has been confirmed by <sup>1</sup>H NMR-spectroscopy and mass-spectrometry. The combinatorial libraries synthesized could be used for searching novel biologically active substances by the high-throughput screening method.*

### **СИНТЕЗ КОМБІНАТОРНИХ БІБЛІОТЕК 3-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-МЕТИЛ-4-ТИОКСО-3,4,5,6-ТЕТРАГИДРО-2H-2,6-МЕТАНО-1,3,5-БЕНЗОКСАДІАЗОЦИНОВ И ИХ 4-ОКСОАНАЛОГОВ ПО РЕАКЦИИ БИДЖИНЕЛЛИ**

*С.С.Коваленко, О.В.Заремба, Т.А.Борисова, В.М.Никитченко, С.Н.Коваленко, В.П.Черных*  
*Разработан подход к синтезу комбинаторных библиотек 3-замещенных 2-метил-4-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадиазоцинов и их 4-оксоаналогов в условиях реакции Биджинелли. Структура полученных соединений подтверждена методами <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Синтезированные комбинаторные библиотеки могут быть использованы для поиска новых биологически активных соединений методом высокопроизводительного скрининга.*

Сучасний алгоритм пошуку нових БАР та створення на їх основі нових лікарських засобів вимагає синтезу великого масиву схожих за будовою молекул, що мають відмінності в топології лише в точках рандомізації базової структури (скафолду) та тотального біологічного скринінгу зазначених масивів (так званих комбінаторних бібліотек). Одним з перспективних шляхів утворення складних молекул з декількома точками рандомізації є мультикомпонентні реакції, які полягають у тому, що з декількох (трьох та більше) відносно простих речовин утворюється одна молекула [1].

Прикладом таких взаємодій є реакція Біджинеллі, яка була відкрита ще в 1893 році [2]. За цією реакцією при взаємодії бензальдегіду, етилового

естеру ацетооцтової кислоти та сечовини утворюється етил 6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинкарбоксилат [3-7]. Використання саліцилового альдегіду як карбонільної компоненти призводить до утворення етил 2-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцин-11-карбоксилату [8]. Серед похідних метанобензоксадіазоцину виявлено ряд сполук, які є блокаторами кальцієвих каналів [9-12], що робить даний клас сполук перспективним для подальших досліджень. На сьогодні похідні 4-тіоксо- та 4-оксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцину в літературі представлені доволі широко [13-16], однак їх 3-заміщені похідні вивчені недостатньо [17].

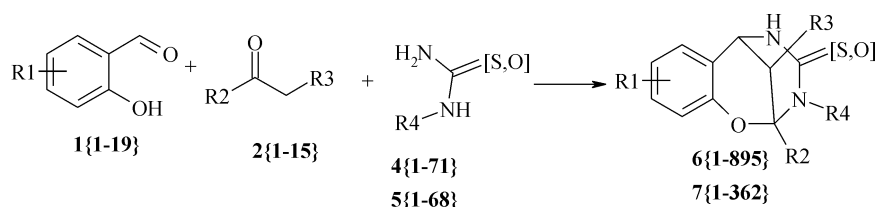


Схема 1

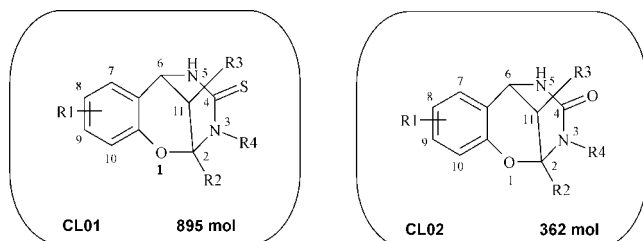


Рис. 1. Комбінаторні бібліотеки 3-замішених 2-метил-4-тіоксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцинів **CL01** та їх 4-оксоаналогів **CL02**.

За мету нашого дослідження було поставлено вивчення можливостей розширення меж застосування зазначеної реакції та розробка препаративних методик, придатних для синтезу комбінатор-

них бібліотек 3-замішених 2-метил-4-тіоксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцинів **CL01** та їх 4-оксоаналогів **CL02** (рис. 1).

Для синтезу метанобензоксадіазоцинів використовували еквімолярні кількості тіосечовини (сечовини) і саліцилового альдегіду та метиленактивну компоненту з надлишком 10% (схема 1). Реакцію проводили в *ізо*-пропанолі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості хлористоводневої кислоти. Контроль перебігу реакції здійснювали методом ТШХ (толуол-етил-ацетат 1:2). Кінцеві продукти утворювали кристалічний осад, який відокремлювали і кристалізували із суміші *ізо*-пропанол — ДМФА.

Для побудови комбінаторних бібліотек використовувались реагенти, представлені на рис. 2-4.

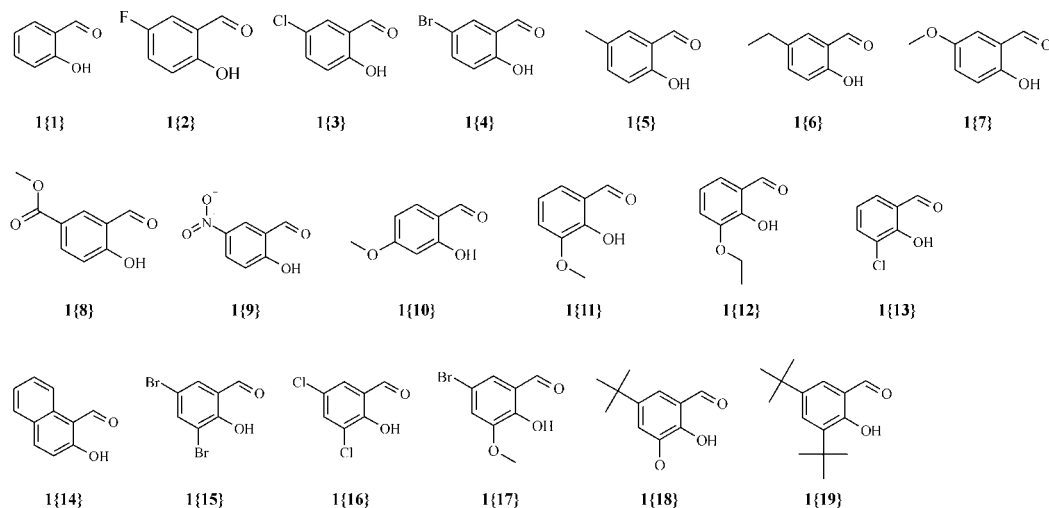


Рис. 2. Перелік саліцилових альдегідів **1{1-19}**, що були використані в комбінаторному синтезі.

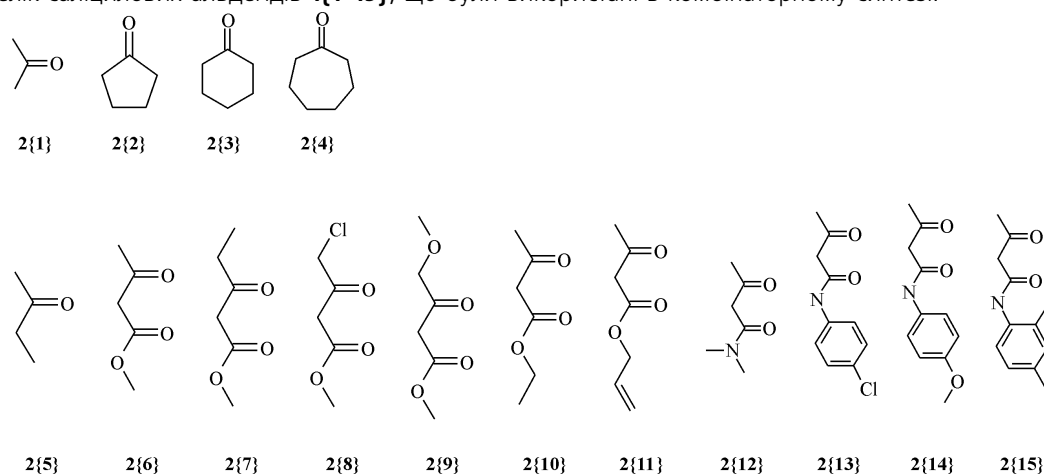


Рис. 3. Перелік метиленактивних агентів **2{1-15}**, що були використані в комбінаторному синтезі.

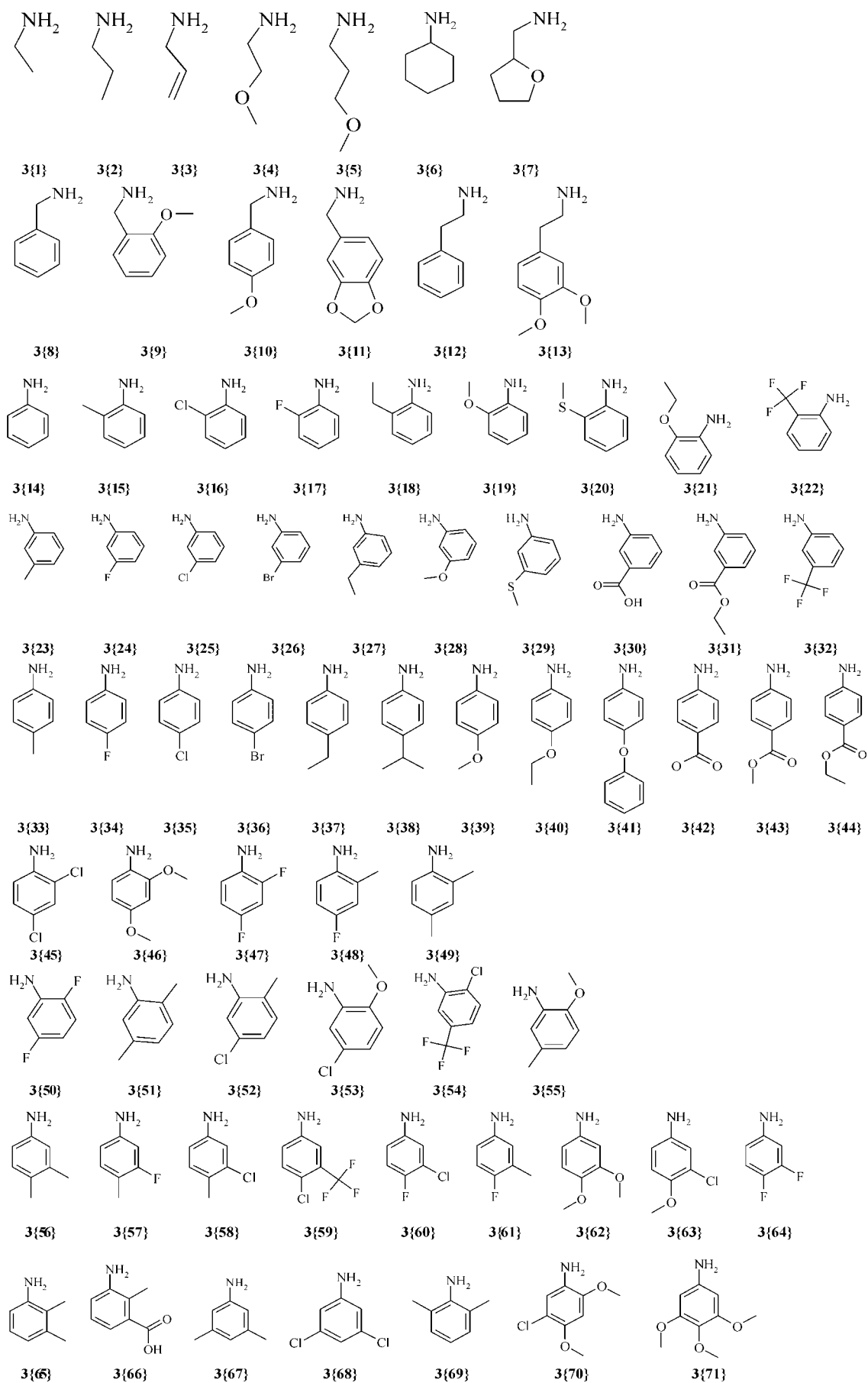


Рис. 4. Перелік амінів **3{1-71}**, що були використані в комбінаторному синтезі.

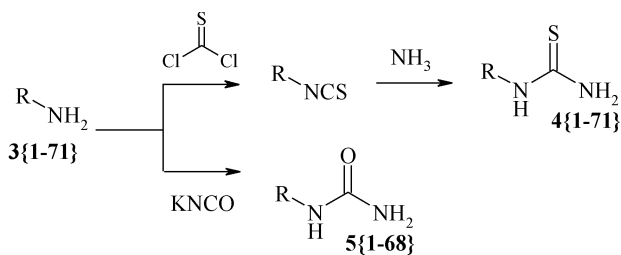


Схема 2

Вихідні N-заміщені тиосечовини отримували шляхом взаємодії відповідного аміну з тиофосгеном та подальшою обробкою отриманого ізотіоціанату амоніаком у діоксані. N-Заміщені сечовини отримували взаємодією відповідного аміну з ціанатом калію у кислому середовищі (схема 2).

Будову синтезованих сполук доведено методами <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії. В таблицях 1 та 2 наведені приклади отриманих сполук із бібліотек **CL01**, **CL02** та їх спектральні характеристики.

У ПМР-спектрах синтезованих сполук спостерігаються синглет метильної групи в положенні 2 метанобензоксадіазоцину в межах 1,33-1,84 м.ч., мультиплет протону в положенні 6 в межах 4,19-4,57 м.ч. та сигнали ароматичних протонів у межах 6,33-7,87 м.ч. Сигнали протонів NH-групи сполук бібліотек **CL01** та **CL02** спостерігаються в більшості випадків у вигляді дублету в межах 8,98-9,58 та 7,40-7,52 м.ч., відповідно. Це дає під-

стави стверджувати, що замісник, який був при нітрогені в молекулі тиосечовини (сечовини), знаходиться в 3-му положенні 2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцину, що утворюється. У випадку симетричної метиленактивної компоненти (наприклад, ацетону) немає сумнівів щодо будови отриманих сполук. У ПМР-спектрах сигнали протонів положення 11 спостерігаються у вигляді дублету дублетів при 2,20-2,60 м.ч., що пов'язано з магнітною нееквівалентністю даних протонів. У випадку ж несиметричної метиленактивної компоненти (наприклад, етилового естер ацетооцтової кислоти) існує можливість утворення двох структурних ізомерів (схема 3).

Однак дані ПМР-спектрів отриманих сполук свідчать, що утворюється саме 11-заміщені похідні. Сигнал протону положення 11 спостерігається у вигляді мультиплету при 2,26-3,84 м.ч. Для підтвердження структури продуктів реакції нами проведено рентгеноструктурне дослідження на прикладі етил 6-етокси-10-(3-метоксипропіл)-9-метил-11-тіоксо-8-окса-10,12-діазатрицикло[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]тридека-2,4,6-трієн-13-карбоксилату [18]. Також у випадку 11-заміщених похідних у ПМР-спектрах спостерігається набір сигналів діастереомерів, що зумовлено появою центру асиметрії в положенні 11.

Встановлено, що реакції за участю N-заміщених тиосечовин або сечовин перебігають значно

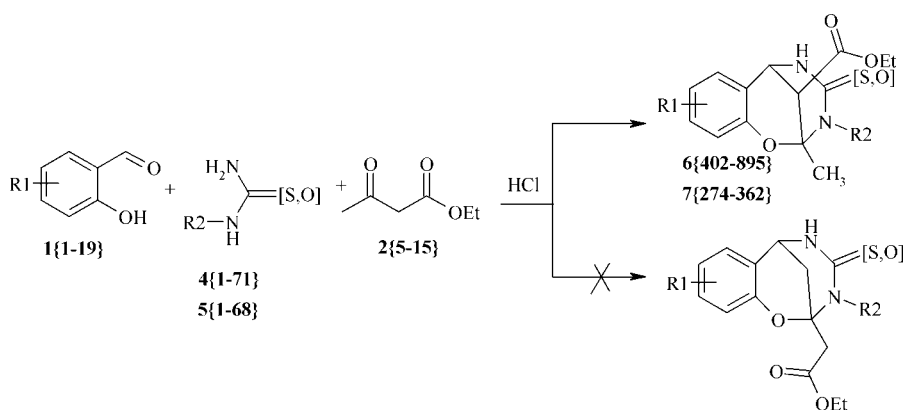


Схема 3

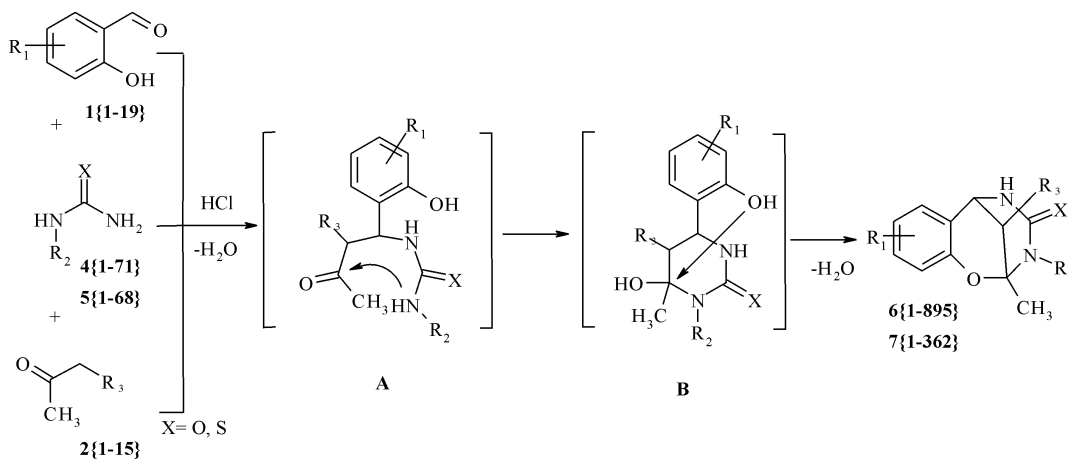


Схема 4

Таблиця 1

## Спектральні характеристики сполук бібліотеки CL01

№	Структура	Сигнали ПМР						LC/MS: m/z [M+], (%)
		ОН, NH	Н-аром.	Н-6	Н-аліф	11-Н/11-R	2-CH <sub>3</sub>	
6{45}		9,20 (д, 1H, J=4,8 Гц, H-5)	7,84 (д, 1H, J=2,2 Гц, H-7); 7,79 (дд, 1H, J=8,6 Гц, J=2,2 Гц, H-9); 6,93 (д, 1H, J=8,6 Гц, H-10)	4,37 (м, 1H)	4,06 (м, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3,80 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,73 (м, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,15 (т, 3H, J=7,0 Гц, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	2,39 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,23 (мд, J=13,5 Гц, H-11b)	1,84 (с, 3H)	307,5
6{94}		9,17 (д, 1H, J=4,4 Гц, H-5)	7,25-7,17 (м, 2H, H-7, H-8); 6,92 (дт, 1H, J=7,3 Гц, J=1,2 Гц, H-9); 6,80 (д, 1H, J=8,4 Гц, H-10)	4,55 (м, 1H)	5,86 (м, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,18 (дд, 1H, J=17,5 Гц, J=1,7 Гц, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 5,05 (дд, 1H, J=10,2 Гц, J=1,7 Гц, 1H, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ), 4,60-4,29 (м, CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> )	2,35 (дд, 1H, J=13,6 Гц, J=3,1 Гц, H-11a), 2,2 (мд, J=13,6 Гц, H-11b)	1,76 (с, 3H)	261,3
6{164}		9,40 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,41-6,81 (м, 9H)	4,43 (м, 1H)		2,55 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,35 (мд, J=13,5 Гц, H-11b)	1,33 (с, 3H)	297,4
6{168}		9,34 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,41-6,92 (м, 8H)	4,45 (м, 1H)		2,60 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,28 (мд, J=13,5 Гц, H-11b)	1,35 (с, 3H)	331,3/333,2 (100/32)
6{189}		9,34 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,38-6,82 (м, 8H)	4,45 (м, 1H)	3,80 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> )	2,60 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,28 (мд, J=13,5 Гц, H-11b)	1,35 (с, 3H)	326,4
6{240}		9,28 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,32-6,80 (м, 8H)	4,41 (м, 1H)	2,30 (с, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> )	2,52 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,32 (мд, J=13,5 Гц, H-11b)	1,37 (с, 3H)	311,4
6{298}		9,27 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,35-6,90 (м, 7H)	4,45 (м, 1H)	2,30 (с, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> )	2,55 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,35 (мд, J=13,5 Гц, H-11b)	1,39 (с, 3H)	345,4/347,3 (100/32)
6{357}		9,27 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,18-6,78 (м, 7H)	4,40 (м, 1H)	3,80 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 2,30 (с, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> )	2,51 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,32 (мд, J=13,5 Гц, H-11b)	1,39 (с, 3H)	341,4
6{373}		9,41 (с, 1H, H-5)	7,49-7,37 (м, 2H), 7,16-6,86 (м, 3H), 6,58-6,47 (м, 1H)	4,44 (м, 1H)	2,24-2,13 (м, 6H, 2CH <sub>3</sub> )	2,55 (д, 1H, J=13,7 Гц, H-11a), 2,35 (д, 1H, J=13,7 Гц, H-11b)	1,36 (с, 3H)	403,5/405,5 (100/97)
6{388}		9,44 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,0-6,76 (м, 5H, H-7,8,9,2',6'), 6,45 (с, 1H, H-4')	4,37 (м, 1H)	4,08 (кварт, 2H, J=7,0 Гц, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,25 (с, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 2,22 (с, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 1,41-1,27 (м, 3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	2,55 (д, 1H, J=13,7 Гц, H-11a), 2,35 (д, 1H, J=13,7 Гц, H-11b)	1,36 (с, 3H)	369,4
6{401}		9,42 (д, 1H, J=4,8 Гц, H-5)	7,26-7,04 (м, 5H, H-9,10,3',5',6'), 6,84 (д, 1H, J=8,2 Гц, H-7); 6,71 (уш. с, 1H, H-2')	4,37 (м, 1H)	2,89 (м, 1H, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,56 (кварт, 2H, J=7,5 Гц, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,26-1,11 (м, 9H, 3CH <sub>3</sub> )	2,53 (д, 1H, J=13,7 Гц, H-11a), 2,33 (д, 1H, J=13,7 Гц, H-11b)	1,33 (с, 3H)	367,3
6{589}		8,98 (с, 1H, H-5)	7,23-7,07 (м, 2H, H-7, H-9), 6,89 (т, 1H, J=7,3 Гц, H-8), 6,78 (д, 1H, J=8,2 Гц, H-10)	3,98 (м, 1H)	4,10 (м, 1H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 3,51 (м, 1H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 1,92-1,77 (м, 1H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 1,58-1,36 (м, 1H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 0,77 (т, 3H, J=7,5 Гц, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	2,26 (м, 1H, H-11), 1,02 (д, 3H, J=7,0 Гц, 11-CH <sub>3</sub> )	1,73 (с, 3H)	277,4
6{671}		2 ізомери 1:3 9,58 і 9,35 (д і д, 1H, J=4,7 Гц, H-5)	7,44-6,79 (м, 8H)	4,67-4,56 (м, 1H)	3,84-3,55 (м, 6H, COOCH <sub>3</sub> , OCH <sub>3</sub> )	3,84-3,55 (м, 1H, H-11)	2 ізомери 1:3 1,49 і 1,46 (с і с, 3H)	385,5
6{734}		9,22 (д, 1H, J=4,9 Гц, H-5); 9,08 (с, 1H, OH)	7,36-7,06 (м, 3H, H-3',4',5'), 6,84 (д, 1H, J=7,6 Гц, H-6'); 6,88 (д, 1H, J=2,3 Гц, H-7); 6,74 (д, 1H, J=2,3 Гц, H-9)	4,57 (м, 1H)	2,71 (м, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,25 (с, 9H, 3CH <sub>3</sub> ), 1,23 (т, 3H, J=7,6 Гц, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	3,77 (с, 3H, 11-COOCH <sub>3</sub> ), 3,63 (м, 1H, H-11)	1,44 (с, 3H)	455,5
6{815}		9,10 (д, 1H, J=5,0 Гц, H-5)	7,50-7,41 (м, 2H), 7,27 (т, 1H, J=8,0 Гц, H-5'); 7,04-6,84 (м, 3H), 6,55-6,33 (уш м, 1H, H-6')	4,55 (м, 1H)	3,74 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> )	3,80 (м, 1H, H-11), 3,09 (с, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 2,92 (с, 3H, NCH <sub>3</sub> )	1,38 (с, 3H)	476,3/478,3 (100/97)

Таблиця 2

## Спектральні характеристики сполук бібліотеки CLO2

№	Структура	Сигнали ПМР					LC/MS: m/z [M+1], (%)	
		ОН, NH	Н-аром.	Н-6	Н-аліф	11-Н/11-R		2-CH <sub>3</sub>
1	2	3	4	5	6	7	8	9
7{40}		7,47 (д, 1H, J=4,1 Гц, H-5)	7,41-6,87 (м, 9H)	4,31 (м, 1H)		2,53 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, H-11a), 2,32 (мд, J=13,1 Гц, H-11b)	1,33 (с, 3H)	281,3
7{84}		7,47 (уш с, 1H, H-5)	7,41-6,92 (м, 8H)	4,35 (м, 1H)		2,54 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, H-11a), 2,32 (мд, J=13,1 Гц, H-11b)	1,35 (с, 3H)	315,2/317,1 (100/32)
7{107}		7,45 (уш с, 1H, H-5)	7,39-6,77 (м, 8H)	4,28 (м, 1H)	3,80 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> )	2,52 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, H-11a), 2,30 (мд, J=13,1 Гц, H-11b)	1,35 (с, 3H)	311,4
7{126}		7,43 (уш с, 1H, H-5)	7,29-6,85 (м, 8H)	4,30 (м, 1H)	2,30 (с, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> )	2,51(дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, H-11a), 2,30 (мд, J=13,1 Гц, H-11b)	1,35 (с, 3H)	295,4
7{147}		7,40 (д, 1H, J=4,1 Гц, H-5)	7,32-6,86 (м, 7H)	4,31 (м, 1H)	2,28 (с, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> )	2,51 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, H-11a), 2,28 (мд, J=13,1 Гц, H-11b)	1,31 (с, 3H)	329,3/331,2 (100/32)
7{174}		7,41 (д, 1H, J=4,1 Гц, H-5)	7,18-6,76 (м, 7H)	4,25 (м, 1H)	3,78 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 2,30 (с, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> )	2,50 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, H-11a), 2,25 (мд, J=13,1 Гц, H-11b)	1,35 (с, 3H)	325,4
7{197}		7,42 (д, 1H, J=4,0 Гц, H-5)	7,10 (д, 1H, H-9); 6,99 (д, 1H, J=2,1 Гц, H-7); 7,13 (д, 2H, J=7,9 Гц, H-2',6'), 6,90 (д, 2H, J=7,9 Гц, H-3',5')	4,29 (д, J=4,0 Гц, 1H)	3,81 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 2,34-2,22 (м, 4H, H-11, 4'-CH <sub>3</sub> )		1,34 (с, 3H)	403,5/405,5 (100/97)
7{216}		7,42 (д, 1H, J=4,1 Гц, H-5)	6,88-6,76 (м, 3H, H-7,9,10), 6,91 (с, 1H, H-4'); 6,65 (с, 2H, H-2',6')	4,24 (м, 1H)	3,71 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 2,23 (с, 6H, 2CH <sub>3</sub> )	2,45 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, H-11a), 2,28 (мд, J=13,1 Гц, H-11b)	1,32 (с, 3H)	339,4
7{238}		7,43 (д, 1H, J=4,1 Гц, H-5)	7,30-6,85 (м, 8H)	4,31 (м, 1H)	2,90 (м, 1H, J=6,9 Гц, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1,23 (д, 3H, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1,19 (д, 3H, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	2,52 (дд, 1H, J=13,3 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,31 (мд, J=13,3 Гц, H-11b)	1,35 (с, 3H)	323,6
7{245}		13,1 (уш с, 1H, COOH), NH-в обмінні	7,87 (д, 1H, J=7,8 Гц, H-4'); 7,66 (м, 2H, H-2',6'), 7,48 (т, 1H, J=7,8 Гц, H-5'); 7,33 (д, 1H, J=7,8 Гц, H-7); 7,02-6,77 (м, 2H, H-8,9)	4,31 (д, J=4,0 Гц, 1H)	3,79 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> )	2,54 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,7 Гц, H-11a), 2,33 (мд, J=13,1 Гц, H-11b)	1,36 (с, 3H)	355,4
7{256}		7,52 (д, 1H, J=4,4 Гц, H-5)	7,25 (т, 1H, J=7,9 Гц, H-5'); 7,12-7,00 (м, 2H, H-10, 2'); 6,88 (дд, 1H, J=8,5 Гц, J=2,4 Гц, H-9); 6,81 (д, 1H, J=7,9 Гц, H-4'); 6,66 (д, 1H, J=7,9 Гц, H-6'); 6,60 (д, 1H, J=2,0 Гц, H-7)	4,24 (м, 1H)	3,71 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 2,24 (с, 3H, 8-CH <sub>3</sub> )	2,48 (дд, 1H, J=13,4 Гц, J=2,6 Гц, H-11a), 2,30 (мд, J=13,4 Гц, H-11b)	1,35 (с, 3H)	325,6
7{272}		8,94(с, 1H, OH); 7,42 (д, 1H, J=4,1 Гц, H-5)	6,98 (д, 2H, J=8,9 Гц, H-3',5'); 6,84 (д, 2H, J=8,9 Гц, H-2',6'); 6,79 (д, 1H, J=2,3 Гц, H-7), 6,67 (д, 1H, J=2,3 Гц, H-9)	4,19 (м, 1H)	4,00 (кварт, 2H, J=7,0 Гц, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,31 (т, 3H, J=7,0 Гц, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,23 (с, 9H, 3CH <sub>3</sub> )	2,44 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, H-11a), 2,26 (мд, J=13,1 Гц, H-11b)	1,34 (с, 3H)	397,4
7{302}		2 ізомери 1:1 7,67 і 7,52 (д і д, 1H, J=4,1 Гц, H-5)	7,46-6,70 (м, 7H)	3,97 (м, 1H)	4,05 (кварт, 2H, J=7,0 Гц, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,33 (т, 3H, J=7,0 Гц, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	2,40 (м, 1H, H-11), 2 ізомери 1:1 0,92 і 1,18 (д і д, 3H, CH <sub>3</sub> )	1,26 (с, 3H)	373,3/375,3 (100/32)

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
7{321}		7,45 (д, 1H, J=4,1 Гц, Н-5)	7,03-6,81 (м, 3H, Н-7,8,9), 6,93 (с, 1H, Н-4'), 6,70 (с, 2H, Н-2',6')	4,50 (т, 1H)	3,83 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 2,25 (с, 6H, 2CH <sub>3</sub> )	4,23 (м, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3,51 (д, 1H, Н-11), 1,26 (т, 3H, J=7,0 Гц, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	1,45 (с, 3H)	411,4
7{361}		9,50 (1H, NH амідна), 7,60 (м, 1H, Н-5)	7,64-6,90 (м, 10H)	4,77 (с, 1H)		3,55 (с, 1H, Н-11), 2,20 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2,28 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )	1,45 (с, 3H)	496,4/498,4 (100/64)

довше (5-24 год), ніж за участю незаміщених тіо-сечовини або сечовини (1-2 год). Цей факт можна пояснити стеричними ускладненнями, які створює замісник, що уповільнює нуклеофільну атаку нітрогену на стадії утворення тетрагідропіримідинового циклу (A→B, схема 4), а також зменшенням нуклеофільності атому азоту завдяки акцепторному впливу кільця у випадку ароматичних амінів.

#### Експериментальна частина

Всі вихідні реагенти та розчинники отримані із комерційних джерел. Температури плавлення синтезованих сполук одержані на приладі фірми "Buchі" (Швейцарія) модель В-520. <sup>1</sup>H-ЯМР спектри виміряні на спектрометрах фірми "Varian WXR-400" (робоча частота 400 MHz) в DMSO-D<sub>6</sub> або CDCl<sub>3</sub>, внутрішній стандарт — ТМС. Мас-спектри отримані на приладі "PE SCIEX API 150EX". Перебіг реакції контролювали методом ТШХ силікагелю на алюмінієвих пластинках Silufol UV<sub>254</sub> (5 см × 15 см) (Kavalier, Czech Republic), елюент — система розчинників толуол — етилацетат (1:2).

#### Загальна методика отримання N-заміщених тіо-сечовин 4

Розчиняють 0,11 Моль тіофосгену в 100 мл діоксану і додають 50 мл води. До отриманої суміші додають обережно по краплях при перемішуванні розчин відповідного аміну 3 (0,1 Моль). Суміш витримують протягом 1-2 год при кімнатній температурі при перемішуванні. Перебіг реакції контролюють методом ТШХ. Далі додають порціями 0,25 Моль карбонату калію. При цьому спостерігається виділення CO<sub>2</sub>. Перемішування продовжують ще протягом 30 хв. Далі до реакційної суміші додають 10-20 мл 25%-го розчину аміаку. Реакційну суміш витримують при t = 50°C при перемішуванні. Перебіг реакції контролюють методом ТШХ. Суміш охолоджують, додають 100 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою або *ізо*-пропанолом та переكري-

сталізують з водного *ізо*-пропанолу. Вихід — 68-75%.

#### Загальна методика отримання N-заміщених сечовин 5

Відповідні аміни 3 (0,1 Моль) розчиняють у суміші 50 мл води та 50 мл оцтової кислоти при кімнатній температурі. Додають KNCO (0,2 Моль) порціями протягом 30 хв. Через 1 год додають 100 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою. Вихід — 68-81%.

#### Загальна методика синтезу 3-заміщених 4-тіо-оксо- та 4-оксо-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцинів 6, 7 (комбінаторні бібліотеки CL01, CL02)

Паралельний синтез комбінаторних бібліотек CL01, CL02 проводиться в синтезаторі "Combi-Syn-012-3000". В кожен із 12 реакторів синтезатора вносять по 10 мл 0,1 М розчину відповідної тіосечовини (сечовини) в *ізо*-пропанолі, додають 0,001 Моль відповідного саліцилового альдегіду та 0,0011 Моль відповідної метиленактивної компоненти. Далі в кожен реактор додають 2 краплі концентрованого розчину HCl і витримують реакційну суміш при кімнатній температурі при постійному перемішуванні протягом 5-24 год. Осади, що утворюються, відфільтровують, промивають *ізо*-пропанолом та кристалізують із *ізо*-пропанолу. Вихід продуктів складає 65-91%.

#### Висновки

Досліджено особливості перебігу реакції Біджинеллі за участю саліцилових альдегідів. Знайдено оптимальні умови та синтезовано комбінаторні бібліотеки 3-заміщених 2-метил-4-тіо-оксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцинів та їх 4-оксоаналогів CL01, CL02. Структуру отриманих сполук підтверджено методами ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії. Синтезовані комбінаторні бібліотеки можуть бути використані для пошуку нових БАР методом високопродуктивного скринінгу.

#### Література

1. Kobayashi S. // Chem. Soc. Rev. — 1999. — Vol. 28. — P. 1-26.
2. Biginelli P. // Gazz. Chim. Ital. — 1893. — Vol. 23. — P. 360-413.
3. Конохов В.Н., Сакович Г.С., Крупнова Л.В., Пушкарева З.В. // ЖОХ. — 1964. — Вып. 8, Т. 1. — С. 1487-1489.

4. Frederick Sweet, John D. Fissekis // *J. Am. Chem. Soc.* — 1995. — Vol. 26. — P. 8741-8749.
5. Karl Folkers, Treat B. Johnson. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1933. — Vol. 55. — P. 3784-3791.
6. Hinkel L.E., Hey D.H. // *Rec. Trav. Chim.* — 1929. — Vol. 48. — P. 1280-1286.
7. Folker K., Johnson T. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1932. — Vol. 54. — P. 3751.
8. Girke Wolfgang P.K. // *Chem. Ber.* — 1979. — Vol. 112 (1). — P. 1-15.
9. Пат. 4609494 США. / Baldwin John J., Claremon David A., McClure David E. — Оубл.: 02.09.1986.
10. Kettmann V., Drimal J., Svetlik J. // *Pharmazie.* — 1996. — Vol. 51 (10). — P. 747-750.
11. Kettmann V., Svetlik J. // *Acta Crystallogr., Sect. C.* — 1996. — Vol. 52 (6). — P. 1496-1499.
12. Kettmann V., Svetlik J. // *Acta Crystallogr., Sect. C.* — 1997. — Vol. 53 (10). — P. 1493-1495.
13. Svetlik J., Hanus V., Bella J. // *J. Chem. Res., Synop.* — 1991. — Vol. 1. — P. 4-5.
14. Fu Nan-Yan, Yuan Yao-Feng, Cao Zhong et al. // *Tetrahedron.* — 2002. — Vol. 58 (24). — P. 4801-4807.
15. Fu Nan-Yan, Yuan Yao-Feng, Pang Mei-Li, Wang Ji-Tao // *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xueba.* — 2003. — Vol. 24 (1). — P. 79-81.
16. Bose D.S., Kumar Racherla Kishore, Fatima Liyakat // *Synlett.* — 2004. — Vol. 2. — P. 279-282.
17. Lewandowski K., Murer P., Svec F., Frechet J.M.J. // *J. Comb. Chem.* — 1999. — Vol. 1 (1). — P. 105-112.
18. Konovalova I.S., Zaremba O.V., Kovalenko S.S. et al. // *Acta Cryst.* — 2007. — E63. — P. 4906.

Надійшла до редакції 28.02.2008 р.