

Ю. Думанська, І. Щекун, Ю. Шах, А. Кудрінецька, В. Сингаєвський,
Б. Литвин, А. Кархут, С. Половкович, І. Губицька, Л. Болібрux
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології

РЕАКЦІЯ ДІЛЬСА-АЛЬДЕРА У СИНТЕЗІ НОВИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 1,4-ХІНОЇДНИХ СПОЛУК

© Думанська Ю., Щекун І., Шах Ю., Кудрінецька А., Сингаєвський В.,
Литвин Б., Кархут А., Половкович С., Губицька І., Болібрux Л., 2012

Реакцією Дільса-Альдера похідних 1,4-хіноїдних сполук з використанням як дієнів фурану, 1-метил-2-піридоу та 5-арилметиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонів було синтезовано ряд нових гетероциклічних сполук.

Ключові слова: 1,4-хінони, конденсація, інтеркалятори ДНК.

By Diels-Alder reaction of 1,4-quinone derivatives with dienes as furyl, 1-methyl-2-pirydon and 5-arylmetyliden-4-tioxo-2-thiazolidones have synthesized new heterocyclic compounds.

Keywords: 1,4-quinones, condensation, DNA intercalators.

Актуальність роботи

Сьогодні онкологічні захворювання у світі набувають великих масштабів, що ініціює багато проектів пошуку протиракових препаратів для модернізації та вдосконалення процесу хіміотерапії. Велика кількість протиракових препаратів хіноїдної структури у клінічному вжитку (антрацикліни, ехіноміцин, мітоксантрон та ін.) зв'язуються із ДНК шляхом інтеркаляції (речовини, які містять ароматичні або гетероароматичні системи, “вставляються” між сусідніми комплементарними парами основ). Перспективним науковим напрямком сучасної органічної та фармацевтичної хімії є спрямований синтез та дослідження хімічних, фізико-хімічних і біологічних властивостей нових гетероциклічних сполук на основі 1,4-нафтохінону.

Мета роботи

Створення комбінаторної бібліотеки та розроблення методик синтезу нових гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону на основі реакції Дільса–Альдера.

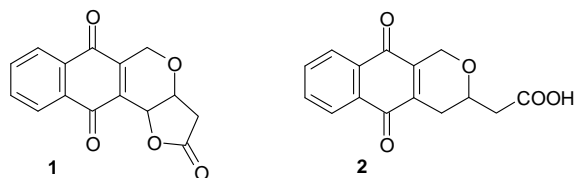
Основна частина

Реакція Дільса-Альдера, ймовірно, сьогодні є найпоширенішою у методології органічного синтезу. Вона зробила великий внесок у розвиток практичної і теоретичної хімії, що дало змогу зрозуміти механізм циклоприєднання. Реакція є універсальним інструментом для побудови простих і складних молекул. Класична реакція Дільса–Альдера – це циклоприєднання між дієном і дієнофілом, що має π -зв'язок. Якщо у дієні або дієнофілі присутній один або більше гетероатомів, то ця реакція називається гетеро-Дільса–Альдера. Реакція класифікується як $[\pi 4_s + \pi 2_s]$ циклоприєднання. 4 і 2 означає число π -електронів, що беруть участь в електронному перегрупованні, і число атомів, що утворює ненасичене шестичленне кільце [1].

Численні монографії і огляди охоплюють область застосування гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону в фотохімії, що може пояснити важливі процеси, які відбуваються як в організмі людини, так і в навколишньому середовищі і мають фотохімічну природу [2].

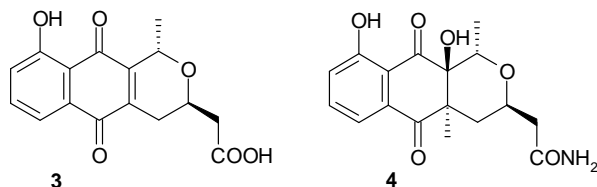
Різні природні хінони з системою гетероциклічних кілець були виділені з мікроорганізмів, грибів, вищих рослин і тварин. Їх широкий спектр біологічної активності змушує розробляти нові методи синтезу вищевказаних систем. Це значний клас сполук, які діють як потужні антибіотики, протипухлинні, протигрибкові та протимікробні засоби.

Сполуки системи нафтохінон-піран (**1,2**) були виділені з рослини *Eleuteria bulbosa* і коренів рослини *Ventilago medaraspatana* [3].

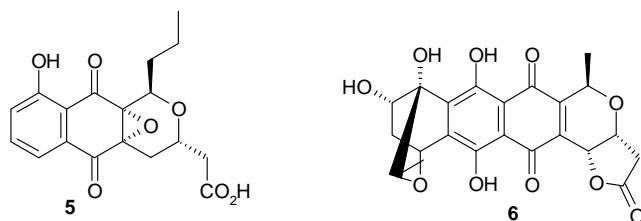


У 1950 році з гемолімфи виду *Aphididae* було виділено дві ізомерні сполуки похідних дигідроксинафтохінону, відновлювальним розщепленням пігменту [3].

У 1974 році виділено гетероциклічні похідні юглону (**3,4**) з бактерій *Streptomyces rosa var. notoenses*. Обидві сполуки проявляли протимікробну, протипухлинну і протигрибкову активність [3].



Інші гетероциклічні похідні юглону з властивостями антибіотиків, а саме френоцилін (**5**) та гранатіцин (**6**) були виділені з культур *Streptomyces roseofulvus* і *Streptomyces oliavaceus* відповідно [3].

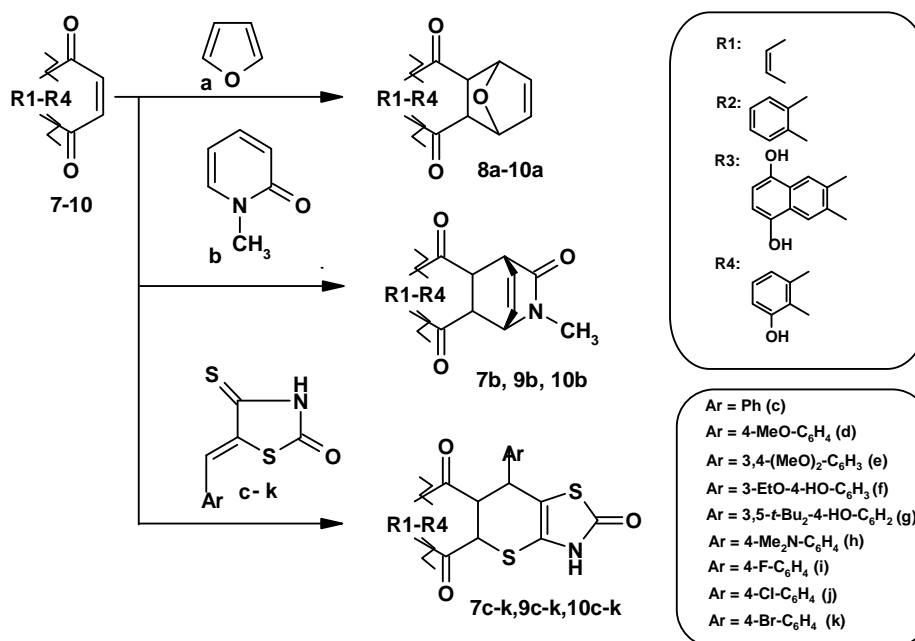


Всі вищевказані природні гетероциклічні похідні юглону, нафтохінону-1,4 та 6,9-дигідроксинантра-1,4-діону належать до біоредуктивних алкілуєчих агентів. Тому вважають, що сполуки такої форми можуть алкілувати ДНК та РНК або інші біомолекули. У результаті цього вони стають потенційно активними для гальмування поділу клітин злоякісних пухлин, що досі змушує вивчати та шукати методи синтезу нових гетероциклічних похідних нафтохінону-1,4, юглону та 6,9-дигідроксинантра-1,4-діону.

Проаналізувавши літературні джерела стосовно хімії хіноїдних сполук, ми розробили методику синтезу нових гетероциклічних ансамблів на основі 1,4-хіноїдних систем.

Реакцію Дільса-Альдера дієнофілів **7-10** та гетеродієнів **a-k** проводили у середовищі ацетатної кислоти при 115–118 °С. Було зауважено, що взаємодія бензохінону **7** з фураном **a** проходила з утворенням суміші продуктів (аналіз ТШХ), які не розділялися.

Гетероциклічні системи на основі 1,4-нафтохінону **8** з 5-арилметиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонами та 1-метил-2-піридоном були синтезовані раніше та показали високі результати протипухлинної активності [4]. На основі вищевказаного запропоновано використовувати як дієнофіли 6,9-дигідроксинантра-1,4-діон та 5-гідрокси-1,4-нафтохінон. Ці хімічні перетворення наведено в схемі 1.



Експериментальна частина

Спектри ^1H ЯМР записані на спектрометрі "Varian XL-400", "Bruker WP-200" (хімічні зсуви ^1H виражені в δ -шкалі відносно внутрішнього стандарту-тетраметилсилану, а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим вінесенням).

Елементний аналіз виконаний на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Контроль за ходом реакції та індивідуальністю речовин здійснювали методом ТПХ на пластинках „Silufol UV-254” і „Merk Kieselgel 60 F254”. При визначенні температури топлення сполук поправка на виступаючий стовпчик ртуті не проводилася. Розчинники сушили та очищали методами наведеними у літературі [5].

Методики одержання

1,4,4a,9a-тетрагідро-1,4-епоксиантрацен-9,10-діон (8a)

До 0,7 г (0,0044 моль) нафтохінону-1,4 (**8**) у 10 мл ацетатної кислоти додавали 0,3 г (0,0044 моль) фурану (**a**) та кілька кристалів гідрохінону. Реакційну масу кип'ятили зі зворотним холодильником 1 годину, одержаний осад фільтрували, перекристалізовували з гептану. Одержали 0,68 г (68%) жовто-коричневого осаду.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 7,78 (m, 2H); 7,74 (m, 2H); 6,41 (s, 2H); 5,30 (s, 2H); 3,79 (s, 2H).

Вихід $m=0,68$ г

Обчислено (C₁₄H₁₀O₃) C(74.33%) H(4.46%) O(21.22%)

Знайдено C(74.43%) H(4.34%)

За аналогічною методикою були одержані:

7,10-дигідрокси-1,4,4a,12a-тетрагідро-1,4-епокситетрацен-5,12-діон (9a)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 10,66 (s, 2H); 8,49 (s, 2H); 7,01 (s, 2H); 6,41 (s, 2H); 5,32 (s, 2H); 3,82 (s, 2H);

Вихід $m=0,69$ г

Обчислено (C₁₈H₁₂O₅) (70.13%) H(3.92%) O(25.95%)

Знайдено C(70.18%) H(4.3,85%)

5-гідрокси-1,4,4а,9а-тетрагідро-1,4-епоксиантрацен-9,10-діон (10а)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ, ppm: 12,12 (s, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 6,44 (d, 2H); 5,32 (s, 1H); 5,26 (s, 1H); 3,82 (s, 1H);

Вихід m=0,70 г

Обчислено (C₁₄H₁₀O₄) C(69.42%) H(4.16%) O(26.42%)

Знайдено C(69.45%) H(4.12%)

10-метил-1,4,4а,8а-тетрагідро-1,4-(епімінометано)нафтаден-5,8,9-тріон (7b)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ, ppm: 6,71 (m, 2H); 6,62 (d, 1H); 6,50 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 3,62 (m, 2H); 3,09 (s, 3H); 2,99 (m, 1H);

Вихід m=0,63 г

Обчислено (C₁₂H₁₁NO₃) C(66.35%) H(5.10%) N(6.45%) O(22.10%)

Знайдено C(66.42%) H(5.06%) N(6.35%)

7,10-дигідрокси-14-метил-1,4,4а,12а-тетрагідро-1,4-(епімінометано)тетрацен-5,12,13-тріон (9b)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ, ppm: 10,66 (s, 2H); 8,64 (s, 1H); 7,01 (s, 2H); 6,62 (m, 2H); 4,72 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 3,61 (m, 1H); 3,51 (m, 1H); 3,02 (s, 3H);

Вихід m=0,75 г

Обчислено (C₂₀H₁₅NO₅) C(68.76%) H(4.33%) N(4.01%) O(22.90%)

Знайдено C(68.77%) H(4.38%) N(3.98%)

5-гідрокси-12-метил-1,4,4а,9а-тетрагідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-тріон (10b)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ, ppm: 12,12 (s, 1H); 7,76 (t, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 6,64 (m, 2H); 4,70 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,61 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 3,02 (s, 3H);

Вихід m=0,69 г

Обчислено (C₁₆H₁₃NO₄) C(67.84%) H(4.63%) N(4.94%) O(22.59%)

Знайдено C(67.86%) H(4.61%) N(4.91%)

9-феніл-3,4а,8а,9-тетрагідро-2H-тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (7с)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ, ppm: 7,26 (m, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 4,45 (s, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,59 (m, 1H);

Вихід m=0,68 г

Обчислено (C₁₆H₁₁NO₃S₂) C(58.34%) H(3.37%) N(4.25%) O(14.57%) S(19.47%)

Знайдено C(58.37%) H(3.39%) N(4.35%) S(19.42%)

7,10-дигідрокси-13-феніл-3,4а,12а,13-тетрагідро-2H-нафто[2',3':6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,12-тріон (9с)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 10,66 (s, 2H); 8,35 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,26 (m, 3H); 7,01 (s, 2H); 6,65 (m, 2H); 4,31 (s, 1H); 4,10 (m, 1H); 3,75 (m, 1H).

Вихід m=0,68 г

Обчислено (C₂₄H₁₅NO₅S₂) C(62.46%) H(3.28%) N(3.03%) O(17.33%) S(13.90%)

Знайдено C(62.56%) H(3.25%) N(2.98%) S(13.81%)

6-гідрокси-11-феніл-3,4а,10а,11-тетрагідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-тріон (10с)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ, ppm: 12,12 (s, 1H); 10,87 (s, 1H); 7,41 (t, 1H); 7,24 (m, 4H); 6,65 (m, 2H); 4,29 (m, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,76 (m, 1H);

Вихід m=0,71 г

Обчислено (C₂₀H₁₃NO₄S₂) C(60.74%) H(3.31%) N(3.54%) O(16.18%) S(16.22%)

Знайдено C(60.85%) H(3.23%) N(3.49%) S(16.19%)

9-(4-метоксибеніл)-3,4а,8а,9-тетрагідро-2H-тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (7d)
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 7,05 (d, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,78 (d, 2H); 6,74 (m, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,68 (s, 1H); 3,57 (m, 1H);

Вихід m=0,63 г

Обчислено (C₁₇H₁₃NO₄S₂) C(56.81%) H(3.65%) N(3.90%) O(17.81%) S(17.84%)

Знайдено C(56.71%) H(3.63%) N(3.89%) S(17.74%)

7,10-дигідрокси-13-(4-метоксибеніл)-3,4а,12а,13-тетрагідро-2H-нафто [2',3':6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,12-тріон (9d)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 10,66 (s, 2H); 8,35 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,26 (m, 3H); 7,01 (s, 2H); 6,76 (d, 2H); 4,24 (s, 1H); 4,10 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,68 (s, 3H);

Вихід m=0,69 г

Обчислено (C₂₅H₁₇NO₆S₂) C(61.09%) H(3.49%) N(2.85%) O(19.53%) S(13.05%)

Знайдено C(61.14%) H(3.38%) N(2.74%) S(13.04%)

6-гідрокси-11-(4-метоксибеніл)-3,4а,10а,11-тетрагідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-тріон (10d)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 12,12 (s, 1H); 10,87 (s, 1H); 7,42 (t, 1H); 7,24 (m, 4H); 7,06 (d, 2H); 6,76 (d, 2H); 4,29 (m, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,68 (s, 3H);

Вихід m=0,71 г

Обчислено (C₂₁H₁₅NO₅S₂) C(59.28%) H(3.55%) N(3.29%) O(18.80%) S(15.07%)

Знайдено C(59.29%) H(3.44%) N(3.27%) S(15.04%)

9-(3,4-диметоксибеніл)-3,4а,8а,9-тетрагідро-2H-тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (7e)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 6,92 (m, 1H); 6,76 (d, 2H); 6,65 (m, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,70 (d, 6H); 3,54 (m, 1H);

Вихід m=0,61 г

Обчислено (C₁₈H₁₅NO₅S₂) C(55.51%) H(3.88%) N(3.60%) O(20.54%) S(16.47%)

Знайдено C(55.54%) H(3.78%) N(3.59%) O(20.52%) S(16.42%)

13-(3,4-диметоксибеніл)-7,10-дигідрокси-3,4а,12а,13-тетрагідро-2H-нафто [2',3':6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,12-тріон (9e)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 10,66 (s, 2H); 8,35 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,01 (s, 2H); 6,76 (d, 2H); 6,40 (s, 1H); 4,24 (s, 1H); 4,10 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,68 (d, 6H);

Вихід m=0,64 г

Обчислено (C₂₆H₁₉NO₇S₂) C(59.87%) H(3.67%) N(2.69%) O(21.47%) S(12.30%)

Знайдено C(59.88%) H(3.65%) N(2.66%) S(12.23%)

11-(3,4-диметоксибеніл)-6-гідрокси-3,4а,10а,11-тетрагідро-2H-бензо[6,7]тетрагідро[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-тріон (10e)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 12,12 (s, 1H); 10,87 (s, 1H); 7,42 (t, 1H); 7,29 (m, 2H); 7,06 (d, 2H); 6,68 (t, 2H); 4,29 (m, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,70 (s, 6H);

Вихід m=0,70 г

Обчислено (C₂₂H₁₇NO₆S₂) C(58.01%) H(3.76%) N(3.07%) O(21.07%) S(14.08%)

Знайдено C(58.02%) H(3.78%) N(3.04%) S(14.05%)

9-(3-етокси-4-гідроксибеніл)-3,4а,8а,9-тетрагідро-2H-тетрагідро[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (7f)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 6,91 (m, 1H); 6,78 (d, 2H); 6,74 (m, 1H); 6,40 (s, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,84 (m, 2H); 3,57 (m, 1H); 1,40 (t, 3H);

Вихід m=0,64 г

Обчислено (C₁₈H₁₅NO₅S₂) C(55.51%) H(3.88%) N(3.60%) O(20.54%) S(16.47%)

Знайдено C(55.45%) H(3.85%) N(3.56%) S(16.46%)

13-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-7,10-дигідрокси-3,4а,12а,13-тетрагідро-2Н-нафто[2',3':6,7]тіохромено[2,3-д][1,3]тіазол-2,5,12-тріон (9f)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 10,13 (s, 3H); 8,35 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,01 (s, 2H); 6,57 (d, 2H); 6,30 (s, 1H); 4,24 (s, 1H); 4,10 (m, 1H); 3,84 (m, 2H); 3,72 (s, 1H); 1,40 (t, 3H);

Вихід m=0,69 г

Обчислено (C₂₆H₁₉NO₇S₂) C(59.87%) H(3.67%) N(2.69%) O(21.47%) S(12.30%)

Знайдено C(59.85%) H(3.64%) N(2.58%) S(12.31%)

1-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-3,4а,10а,11-тетрагідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-д][1,3]тіазол-2,5,10-тріон (10f)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 12,12 (s, 1H); 10,87 (s, 1H); 10,59 (s, 2H); 7,42 (t, 1H); 7,29 (m, 2H); 6,50 (d, 2H); 6,30 (s, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,84 (m, 2H); 3,76 (m, 1H); 1,40 (t, 3H);

Вихід m=0,71 г

Обчислено (C₂₂H₁₇NO₆S₂) C(58.01%) H(3.76%) N(3.07%) O(21.07%) S(14.08%)

Знайдено C(58.03%) H(3.74%) N(3.03%) S(14.05%)

9-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-3,4а,8а,9-тетрагідро-2Н-тіохромено[2,3-д][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (7g)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 6,91 (m, 1H); 6,78 (d, 2H); 6,74 (m, 1H); 6,40 (s, 1H); 4,38 (s, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,57 (m, 1H); 1,38 (s, 18H);

Вихід m=0,63 г

Обчислено (C₂₄H₂₇NO₄S₂) C(62.99%) H(5.95%) N(3.06%) O(13.99%) S(14.01%)

Знайдено C(63.02%) H(5.93%) N(3.01%) S(13.99%)

13-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-7,10-дигідрокси-3,4а,12а,13-тетрагідро-2Н-нафто[2',3':6,7]тіохромено[2,3-д][1,3]тіазол-2,5,12-тріон (9g)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 9,32 (s, 3H); 8,35 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,01 (s, 2H); 6,83 (s, 2H); 4,21 (m, 1H); 3,76 (m, 2H); 1,38 (s, 18H);

Вихід m=0,65 г

Обчислено (C₃₂H₃₁NO₆S₂) C(65.17%) H(5.30%) N(2.38%) O(16.28%) S(10.87%)

Знайдено C(65.19%) H(5.28%) N(2.29%) S(10.85%)

11-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-3,4а,10а,11-тетрагідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-д][1,3]тіазол-2,5,10-тріон (10g)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 12,12 (s, 1H); 10,87 (s, 1H); 9,39 (s, 2H); 7,41 (t, 1H); 7,29 (m, 2H); 6,83 (s, 2H); 4,19 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 1,38 (s, 18H);

Вихід m=0,71 г

Обчислено (C₂₈H₂₉NO₅S₂) C(64.22%) H(5.58%) N(2.67%) O(15.28%) S(12.25%)

Знайдено C(64.23%) H(5.56%) N(2.64%) S(12.21%)

9-[4-(диметиламіно)феніл]-3,4а,8а,9-тетрагідро-2Н-тіохромено[2,3-д][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (7h)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 6,95 (d, 2H); 6,74 (m, 1H); 6,41 (m, 2H); 4,31 (d, 2H); 3,57 (m, 1H); 2,81 (s, 6H);

Вихід m=0,66 г

Обчислено (C₁₈H₁₆N₂O₃S₂) C(58.04%) H(4.33%) N(7.52%) O(12.89%) S(17.22%)

Знайдено C(58.07%) H(4.32%) N(7.79%) S(17.20%)

13-[4-(диметиламіно)феніл]-7,10-дигідрокси-3,4а,12а,13-тетрагідро-2Н-нафто[2',3':6,7]тіохромено[2,3-д][1,3]тіазол-2,5,12-тріон (9h)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 10,66 (s, 2H); 8,35 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,01 (s, 2H); 6,96 (d, 2H); 6,39 (d, 2H); 4,12 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,81 (s, 6H);

Вихід m=0,68 г

Обчислено (C₂₆H₂₀N₂O₅S₂) C(61.89%) H(4.00%) N(5.55%) O(15.85%) S(12.71%)

Знайдено C(61.93%) H(4.01%) N(5.49%) S(12.70%)

11-[4-(диметиламіно)феніл]-6-гідрокси-3,4a,10a,11-тетрагідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-тріон (10h)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 12,12 (s, 1H); 10,87 (s, 1H); 7,41 (t, 1H); 7,30 (m, 2H); 6,96 (d, 2H); 7,01 (s, 2H); 6,96 (d, 2H); 4,10 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,81 (s, 6H);

Вихід m=0,70 г

Обчислено (C₂₂H₁₈N₂O₄S₂) C(60.26%) H(4.14%) N(6.39%) O(14.59%) S(14.62%)

Знайдено C(60.29%) H(4.13%) N(6.37%) S(14.63%)

9-(4-флуорофеніл)-3,4a,8a,9-тетрагідро-2H-тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (7i)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 7,10 (m, 2H); 7,01 (m, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 4,42 (m, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,58 (m, 1H);

Вихід m=0,65 г

Обчислено (C₁₆H₁₀FNO₃S₂) C(55.32%) H(2.90%) F(5.47%) N(4.03%) O(13.82%) S(18.46%)

Знайдено C(55.35%) H(2.89%) F(5.46%) N(4.01%) S(18.44%)

13-(4-флуорофеніл)-7,10-дигідрокси-3,4a,12a,13-тетрагідро-2H-нафто[2',3':6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,12-тріон (9i)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 10,66 (s, 2H); 8,30 (d, 1H); 7,11 (m, 2H); 7,01 (s, 1H); 6,99 (m, 2H); 4,28 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); 3,75 (m, 1H);

Вихід m=0,67 г

Обчислено (C₂₄H₁₄FNO₅S₂) C(60.12%) H(2.94%) F(3.96%) N(2.92%) O(16.68%) S(13.37%)

Знайдено C(60.14%) H(2.92%) F(3.95%) N(2.90%) S(13.34%)

11-(4-флуорофеніл)-6-гідрокси-3,4a,10a,11-тетрагідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-тріон (10i)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 12,12 (s, 1H); 10,87 (s, 1H); 7,41 (t, 1H); 7,31 (m, 2H); 7,11 (m, 2H); 6,99 (m, 2H); 4,26 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,76 (m, 1H);

Вихід m=0,69 г

Обчислено (C₂₀H₁₂FNO₄S₂) C(58.10%) H(2.93%) F(4.60%) N(3.39%) O(15.48%) S(15.51%)

Знайдено C(58.12%) H(2.91%) F(4.61%) N(3.37%) S(15.41%)

9-(4-хлорофеніл)-3,4a,8a,9-тетрагідро-2H-тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (7j)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 7,29 (m, 2H); 6,99 (m, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 4,46 (m, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,61 (m, 1H);

Вихід m=0,62 г

Обчислено (C₁₆H₁₀ClNO₃S₂) C(54.32%) H(2.90%) Cl(6.47%) N(4.03%) O(13.82%) S(18.46%)

Знайдено C(54.35%) H(2.89%) Cl(6.46%) N(4.01%) S(18.44%)

13-(4-хлорофеніл)-7,10-дигідрокси-3,4a,12a,13-тетрагідро-2H-нафто[2',3':6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,12-тріон (9j)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 10,66 (s, 2H); 8,31 (d, 2H); 7,27 (m, 2H); 7,01 (s, 2H); 7,00 (m, 2H); 4,12 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); 3,75 (m, 1H);

Вихід m=0,67 г

Обчислено (C₂₄H₁₄ClNO₅S₂) C(60.12%) H(2.94%) Cl(3.96%) N(2.92%) S(13.37%)

Знайдено C(60.14%) H(2.92%) Cl(3.95%) N(2.90%) S(13.34%)

11-(4-хлорофеніл)-6-гідрокси-3,4а,10а,11-тетрагідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено [2,3-*d*][1,3]тіазол-2,5,10-тріон (10j)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 12,12 (s, 1H); 10,87 (s, 1H); 7,41 (t, 1H); 7,31 (m, 2H); 7,27 (m, 2H); 7,00 (m, 2H); 4,30 (t, 1H); 4,09 (m, 1H); 3,76 (dd, 1H);

Вихід m=0,76 г

Обчислено (C₂₀H₁₂ClNO₄S₂) C(56.10%) H(2.93%) Cl(6.60%) N(3.39%) S(15.51%)

Знайдено C(56.12%) H(2.91%) Cl(.61%) N(3.37%) S(15.41%)

9-(4-бромфеніл)-3,4а,8а,9-тетрагідро-2Н-тіохромено[2,3-*d*][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (7k)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 7,47 (d, 2H); 7,14 (d, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 4,49 (s, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,61 (m, 1H);

Вихід m=0,61 г

Обчислено (C₁₆H₁₀BrNO₃S₂) C(57.32%) H(2.90%) Br(6.47%) N(4.03%) S(18.46%)

Знайдено C(57.35%) H(2.89%) Br(6.46%) N(4.01%) S(18.44%)

13-(4-бромфеніл)-7,10-дигідрокси -3,4а,12а,13-тетрагідро-2Н-нафто [2',3':6,7-*J*]тіохромено[2,3-*d*][1,3]тіазол-2,5,12-тріон (9k)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 10,66 (s, 2H); 8,30 (d, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 7,01 (s, 2H); 4,35 (t, 1H); 4,12 (m, 1H); 3,75 (m, 1H);

Вихід m=0,65 г

Обчислено (C₂₄H₁₄BrNO₅S₂) C(61.12%) H(2.94%) Br(2.96%) N(2.92%) S(13.37%)

Знайдено C(61.14%) H(2.92%) Br(2.95%) N(2.90%) S(13.34%)

11-(4-бромфеніл)-6-гідрокси-3,4а,10а,11-тетрагідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-*d*][1,3]тіазол-2,5,10-тріон (10k)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 12,12 (s, 1H); 10,87 (s, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,41 (d, 1H); 7,27 (m, 2H); 7,15 (d, 2H); 4,33 (t, 1H); 4,09 (m, 1H); 3,75 (dd, 1H);

Вихід m=0,72 г

Обчислено (C₂₀H₁₂BrNO₄S₂) C(59.10%) H(2.93%) Br(3.60%) N(3.39%) S(15.51%)

Знайдено C(59.12%) H(2.91%) Br(3.61%) N(3.37%) S(15.41%)

Висновки

Розроблено методику синтезу гетероциклічних похідних на основі 1,4-хіноїдних сполук реакцією Дільса–Альдера з рядом гетеродієнів. Синтезовано гетероциклічні системи на основі 1,4-бензохінону, юглону та 6,9-дигідроксиантра-1,4-діону з фураном, 1-метил-2-піридоном та 5-арилметиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонами.

1. Francesco Fringuelli «The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods. Francesco Fringuelli». – John Wiley&Sons. – 2002. – 340 p. 2. Yavor Kamdzhilov «A New Photoremovable Protecting Group – Synthesis and Reaction Mechanism». – Yavor Kamdzhilov. – Basel. – 2005. – 535 p. 3. Wendell Peter Swigelaar «The synthesis of 3-allyl-4-ethyl-2-(1'-hydroxyethyl)-1-methoxynaphthalene and its behavior towards base- and palladium-promoted cyclisation under aerobic and anaerobic conditions». – November 2005. – 107 p. 4. Atamanyuk D. Synthesis and anticancer activity of novel thiopyrano[2,3-*d*]thiazole-based compounds containing norbornane moiety / D. Atamanyuk, B. Zimenkovsky, R. Lesyk // Journal of Sulfur Chemistry, 2008, – Vol.29(2), – P.151–162. 5. Эфрос Л. С., Горелик М. В., Химия и технология промежуточных продуктов, Л., 1980.