

**Химия и биологическая активность
синтетических и природных соединений**

**КИСЛОРОД- И
СЕРУСОДЕРЖАЩИЕ
ГЕТЕРОЦИКЛЫ**

Под редакцией докт. хим. наук В.Г. Карцева

Том 1

Москва 2003
IBS PRESS

УДК 547.7/.8:615.011
ББК 24.23
Авторский знак X=46

Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений,
"Кислород- и серусодержащие гетероциклы", том 1 / Под редакцией
доктора хим. наук В.Г. Карцева. – М.: IBS PRESS

Все права защищены. Никакая часть настоящей книги не может быть воспроизведена или передана в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения © IBS PRESS.

press@ibscreen.chg.ru

ISBN 5-902545-01-3

© IBS PRESS, 2003

Труды Второй Международной конференции
"Химия и биологическая активность кислород- и
серусодержащих гетероциклов" (том 1)
Москва, 14–17 октября 2003 г.

Генеральный спонсор и организатор конференции –
компания InterBioScreen Ltd.

Главный редактор **Карцев В.Г.**

Международный редакционный совет

Bergman J.	(Sweden)	Katritzky A.R.	(USA)
Corey E.J.	(USA)	Noyori R.	(Japan)
Huisgen R.	(Germany)	Van der Plas H.C.	(Netherlands)

Редакционная коллегия

Андронати С.А.	(Украина)	Лозинский М.О.	(Украина)
Ахрем А.А.	(Беларусь)	Лукевиц Е.Я.	(Латвия)
Белецкая И.П.	(Россия)	Минкин В.И.	(Россия)
Влад П.Ф.	(Молдова)	Тартаковский В.А.	(Россия)
Зефиоров Н.С.	(Россия)	Толстикова Г.А.	(Россия)
Еляков Г.Б.	(Россия)	Чупахин О.Н.	(Россия)
Кухарь В.П.	(Украина)		

Региональные члены редколлегии

Адекенов С.М.	(Казахстан)	Поройков В.В.	(Россия)
Аветисян А.А.	(Армения)	Преображенская М.Н.	(Россия)
Граник В.Г.	(Россия)	Пралиев К.Д.	(Казахстан)
Григорьев И.А.	(Россия)	Хиля В.П.	(Украина)
Довлатян В.В.	(Армения)	Чарушин В.Н.	(Россия)
Кемертелидзе Э.П.	(Грузия)	Шахидоятов Х.М.	(Узбекистан)
Костяновский Р.Г.	(Россия)	Юнусов М.С.	(Башкирия)
Лахвич Ф.А.	(Беларусь)		

Ответственный секретарь **Семенова Л.Ф.**

Редакторы	Терентьев П.Б.	Компьютерная верстка	Закиева И.С.
	Серков И.В.	Компьютерный отдел	Фокина С.В.
			Чернышева Т.Е.

Симметричные и несимметричные дибензокраун-эфиры, их производные, изомеры и нециклические аналоги. Синтез, структура, свойства

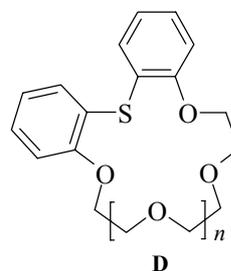
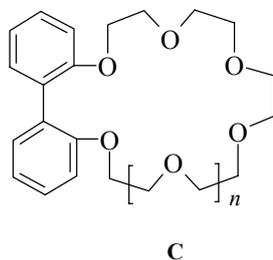
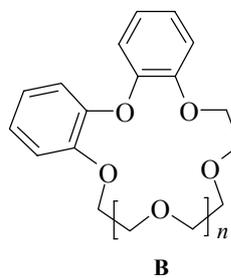
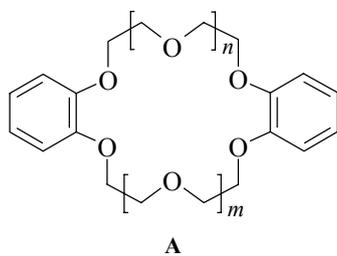
Камалов Г.Л.¹, Котляр С.А.¹, Григораш Р.Я.¹, Ткачук В.В.¹,
Чуприн Г.Н.¹, Шишкин О.В.², Конуп И.П.³, Конуп Л.А.³

¹Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины
65080, Одесса, Люстдорфская дорога, 86

²НПО "Институт монокристаллов" НАН Украины
61001, Харьков, проспект Ленина, 60

³Одесский национальный университет им. И.И. Мечникова
65001, Одесса, ул. Дворянская, 2

Краун-эфиры нашли широкое применение в экстракционных процессах, межфазном катализе, органическом синтезе, аналитической химии, биологии, медицине, и в настоящее время выпускаются такими фирмами как Merck, Fluka, Aldrich, Sigma, Across и др. Вследствие сравнительной легкости получения и широких возможностей для синтеза разнообразных производных, особое место в химии макрогетероциклов занимают дибензокраун-эфиры [1–3].



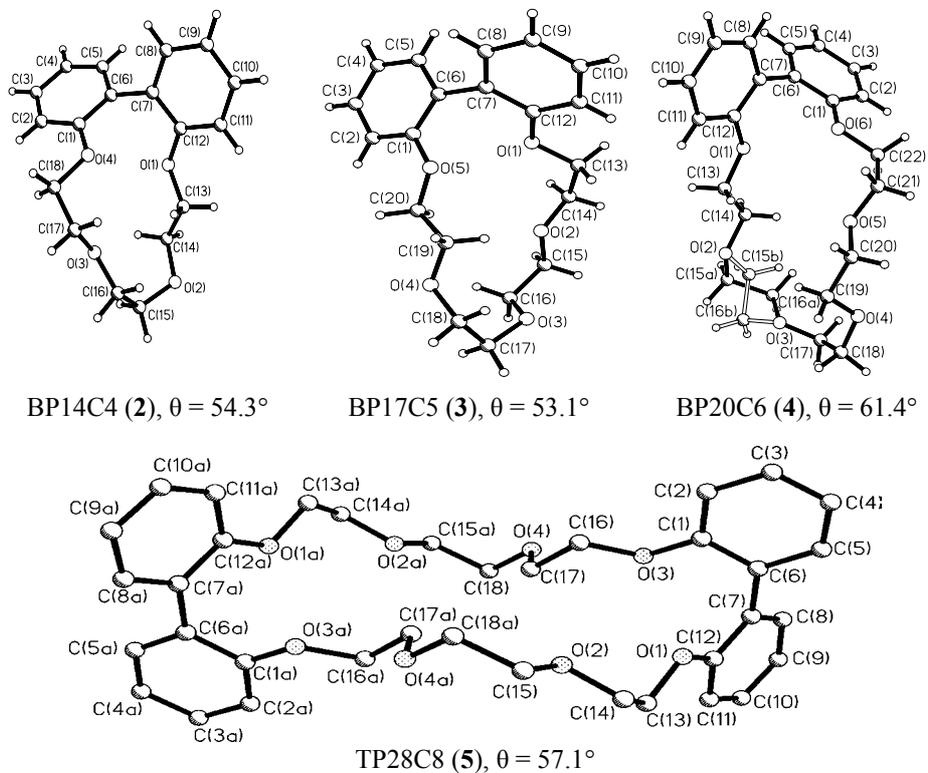
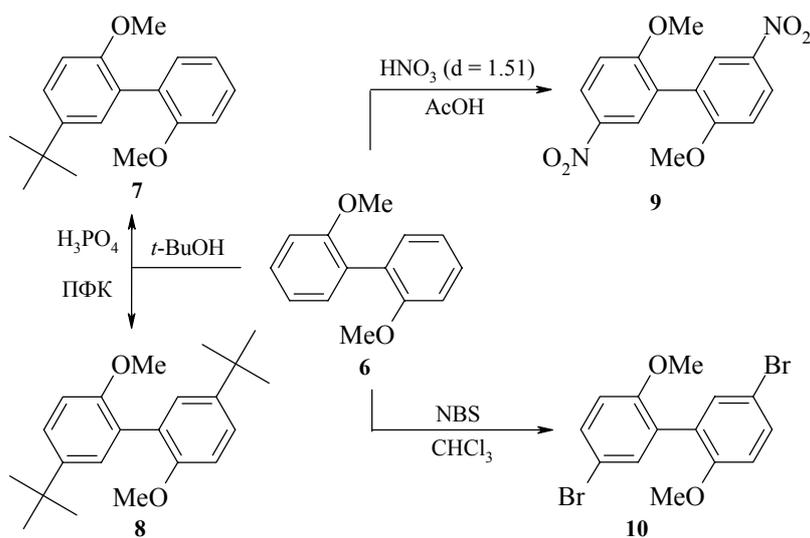
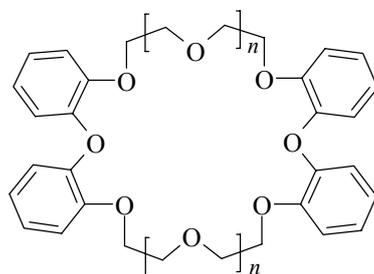


Рис. 1. Молекулярные структуры бифенильных краун-эфиров 2–5

Схема 2

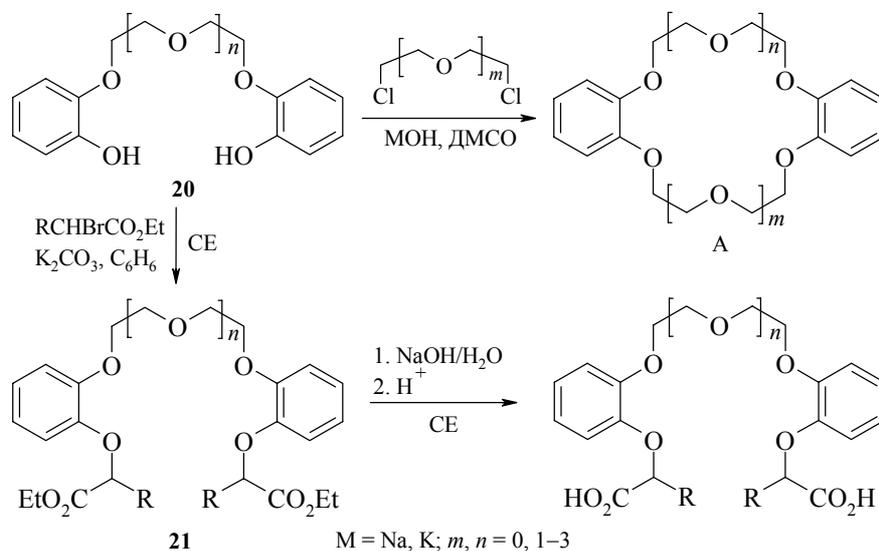




17 $n = 1$; 18 $n = 2$

Для сопоставления свойств ВРСЕ и ДРОСЕ с их макроциклическими и ациклическими аналогами, разработаны и усовершенствованы способы получения последних. При алкилировании подандов **20** в присутствии твердого поташа (схема 4) и СЕ (15С5, 18С6, ДСН18К6) в качестве катализаторов межфазного переноса (РТС), исходные соединения [8] практически количественно превращаются в эфиры **21**. Использование ДМСО (схема 4) и определенный порядок смешения реагентов позволяют увеличить выходы "несимметричных" СЕ (**A**, $n \neq m$), сократить длительность процесса и упростить финишную очистку продуктов реакции [9].

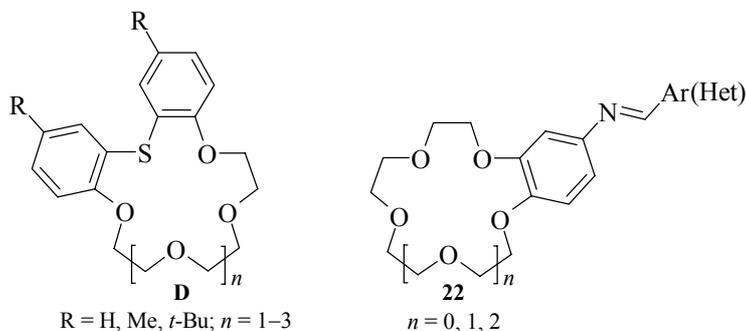
Схема 4



Оптимизированы условия восстановления гидразингидратом нитропроизводных ВРСЕ и ДВРСЕ в диоксане, в присутствии 5% Pd/C – соответствующие амины [10] получаются гладко и с выходами, близкими к количественным. Отметим, что аналогичным образом синтезированы диаминопроизводные ВРСЕ и ДРОСЕ (см.

схему 3). В отличие от продуктов конденсации карбонильных производных ВСЕ с аминами, соответствующие основания Шиффа (SB) аминоВСЕ изучены значительно меньше. Между тем, такие СЕ могут быть перспективными синтонами для получения, например, соответствующих N-арилметиленаминоВСЕ и других производных, а также для иммобилизации СЕ на поверхности различных носителей. Мы синтезировали более 30 ранее не описанных СЕ (**22**), взаимодействием соответствующих аминоВСЕ с разнообразными ароматическими и гетероароматическими альдегидами в водном этаноле, в присутствии уксусной кислоты. Максимальные выходы (70–93%) SB (**22**) достигнуты при практически полной конверсии исходных аминов.

Взаимодействием (аналогично схеме 1) соответствующих дитозилатов олигоэтиленгликолей и 2,2'-дигидроксидифенилсульфидов (DHDPS) получены серусодержащие DBСЕ (**D**) [7], сведения о которых в литературе нами не обнаружены. Выявлены наиболее рациональные подходы к синтезу подобного рода дифенилсульфидных СЕ (DPSCE).



Показано, в частности, что 5,5'-диалкилпроизводные макроциклов **D**, в отличие от родственных DPOСE, целесообразнее получать не алкилированием незамещенных DPSCE, а из 5,5'-диалкил-DHDPS. Согласно данным PCA, макроциклы DPSCE имеют типичную для СЕ коронобразную конформацию, искаженную из-за наличия арилов. Псевдодиэдральный угол между бензольными кольцами составляет 55–62°, что заметно меньше, чем в молекулах DPOСE.

Разработаны методы синтеза комплексов алифатических и циклоалифатических СЕ, ВСЕ и DBСЕ с галогенхроматами $KCrO_3Hal$ и дипероксогалогенхроматами $KCrO_5Hal$ ($Hal = F, Cl, Br$). Обнаружена высокая эффективность и селективность окисления спиртов комплексами СЕ· $KCrO_3Hal$ и СЕ· $KCrO_5Hal$ до альдегидов (кетонов) [11]. Например, комплекс $DCH18C6 \cdot KCrO_3F$ количественно окисляет бензиловый спирт (BAlc) до бензальдегида (BAld) в 8 раз быстрее реагента Кори – хлорохромата пиридиния. Полученные результаты позволили разработать метод окисления спиртов взвесью $KCrO_3Hal$ в дихлорметане [12], используя СЕ как РТС. Среди незамещенных ВРСЕ максимальную активность проявляет 17-членный макроцикл: $BP17C5 > BP20C6 > BP14C4$; в ряду DPOСE конверсия BAlc растет с уменьшением размера цикла: $[1.4]DB15C5 > [1.5]DB18C6 > [1.6]DB21C7$. Как правило, введение двух *tert*-бутильных групп (DTB) в ВРСЕ и DPOСE приводит к заметному увеличению активности. Повышенную активность проявляют также

окта- и декадентатные "димеры" (5, 17 и 18). Вместе с тем, однозначно выраженное влияние дентатности СЕ на обсуждаемые свойства не обнаружено. При всей условности липофильности, как параметра (дескриптора) оценки каталитических свойств СЕ в системе "твердое тело = жидкость", для большинства изученных СЕ (более 30 соединений) отмечается явный рост активности по мере увеличения их липофильности: в "массиве" сопоставленных СЕ можно выделить два "семейства" СЕ, в каждом из которых отмечается достаточно тесная связь ($r > 0.90$) между конверсией ВАлс и липофильностью СЕ. Однако, выявить какой-либо единый структурно-топологический признак (фактор), определяющий активность СЕ в каждом из "семейств" не удается.

Ряды каталитической активности исследованных СЕ в N-алкилировании бензимидазола, индола и карбазола бензилбромидом и O-алкилировании фенола эфирами α -бромкарбоновых кислот в присутствии взвесей карбонатов либо гидроксида натрия (калия) в бензоле имеют практически одинаковый характер: [1.5]DB18C6 \approx BP17C5 \approx [2.4]DB18C6 $>$ [3.4]DB21C7 \approx DB15C5 \approx DCH18C6 \approx 15C5 \approx 18C6 \gg [3.3]DB18C6. Примечательно, что активность "несимметричных" [1.5]DB18C6 и [2.4]DB18C6 заметно выше таковой "симметричного" изомера [3.3]DB18C6 [6]. Эти результаты позволяют предложить общий способ алкилирования замещенных 1,3-бензимидазолов, индолов, карбазолов и 1,3-нафтимидазола 4(CF₃, OCF₃)-замещенными бензилбромидом, используя СЕ как РТС. В аналогичных условиях можно гладко алкилировать 1,3-бензимидазолы и эфирами α -бромкарбоновых кислот.

Все исследованные СЕ и их ациклические аналоги (более 180 соединений) не оказывают действие на рост грамотрицательных микроорганизмов (*E.coli K-12* и *Agrobacterium tumefaciens*), в то время как некоторые ВРСЕ, ДРОСЕ, а также "несимметричные" ДВСЕ [6] подавляют рост простых периодических культур следующих грамположительных микроорганизмов: *Micrococcus lysodeiicticus*, *Staphylococcus aureus P-209*, *Bacillus subtilis BKMB-428* и *Streptococcus lactis*. Обнаружено, что в ряду ВРСЕ (2–4), ДРОСЕ (14–16) и их производных минимальная подавляющая концентрация (МПК) СЕ падает с увеличением его дентатности и введением ДТВ-групп. Сопоставляя противомикробные свойства (на примере *Micrococcus lysodeiicticus*) обсуждаемых СЕ с их каталитической активностью в интерфазном окислении ВАлс, в анализируемом массиве данных можно выделить четыре "семейства", внутри которых обнаруживается тесная ($r > 0.92$) связь между величинами МПК и конверсией ВАлс. Однако признаки структурного подобия СЕ, составляющих эти "семейства", отмечаются далеко не всегда. Сопоставление противомикробных свойств тех же СЕ с их липофильностью приводит к картине, качественно подобной той, что наблюдается в случае межфазного катализа СЕ окисления ВАлс взвесью KCrO₃Cl. А именно, весь "массив" СЕ можно разделить на два "семейства" с тесной симбатной связью ($r > 0.94$) между МПК и ClogP. Однако, заметно отличается от предыдущего "состав" СЕ, образующих эти "семейства". На основании изложенного, можно с большой осторожностью предположить, что характер (специфика) взаимодействия изученных СЕ с поверхностью мембраны клетки микроорганизма либо твердого KCrO₃Cl, является одним из доминирующих факторов, определяющих противомикробные и каталитические (интерфазный катализ) свойства обсуждаемых СЕ.

Вместе с тем, анализируя выявленные (подчеркнем, локальные) тенденции влияния структуры на рассматриваемые "макрохарактеристики" СЕ, нельзя исключать такие важные факторы, как ионофорные и комплексообразующие свойства исследованных соединений, а также "реакционную способность" образующихся комплексов. Отметим, например, что замещение на серу атома кислорода в DPO фрагменте СЕ типа **B**, приводит к полной потере противомикробной активности DPSCE (**D**).

Нам представляется, что изложенное позволяет, с одной стороны, более обоснованно реализовать направленный синтез СЕ с заданными свойствами, а с другой – осуществить методами QSPR/QSAR молекулярный дизайн и прогноз СЕ с оптимизированной ("специализированной") структурой.

Литература

1. Золотов Ю.А., Кузьмин Н.М., *Макроциклические соединения в аналитической химии*, М.: Наука, 1993.
2. Яцимирский К.Б., Кольчинский А.Г., Павличук В.В., Таланова Г.Г., *Синтез макроциклических соединений*, Киев: Наукова думка, 1987.
3. Грагеров И.П., *Краун-соединения в органическом синтезе*, Киев: Наукова думка, 1994.
4. Grygorash R.Ya., Shishkin O.V., Shishkina S.V., et al., *Abstr. 27th Int. Symp. on the Macrocyclic Chemistry*, Utah (USA), 2002, p. A35.
5. Grygorash R.Ya., Shishkin O.V., Shishkina S.V., et al., *Abstr. 2d Int. Symp. "Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Architectures"*, Kazan (Russia), 2002, p. 97.
6. Kamalov G.L., Kotlyar S.A., *Abstr. 14th Conf. "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry"*, Chisinau (Rep. Moldova), 2002, p. L14.
7. Григораш Р.Я., Ткачук В.В., Котляр С.А., Камалов Г.Л., *Тез. 15-ой междунар. научн.-техн. конф. "Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии" РЕАКТИВ-2002*, Уфа (Россия), 2002, с. 62.
8. Котляр С.А., Городнюк В.П., Григораш Р.Я., Якшин В.В., *Журн. прикл. хим.* **1998** 71 (9) 1569.
9. Городнюк В.П., Григораш Р.Я., Чуприн Г.Н., Котляр С.А., *ЖОХ* **1998** 68 (6) 1051.
10. Котляр С.А., Городнюк В.П., Григораш Р.Я., Чуприн Г.Н., *ЖОХ* **1998** 68 (7) 1189.
11. Котляр С.А., Чуприн Г.Н., Кирияк А.В. и др., в сб. *Перспективные процессы и продукты малотоннажной химии*, под ред. Рахманкулова Д.Л., Уфа: РЕАКТИВ, 2002, с. 173.
12. Чуприн Г.Н., Котляр С.А., Кирияк А.В. и др., в сб. *Перспективные процессы и продукты малотоннажной химии*, под ред. Рахманкулова Д.Л., Уфа: РЕАКТИВ, 2002, с. 76.