

O. Yakovenko, PhD Student
 eveon@ukr.net,
 V. Pivnytska, stud.,
 V. Kazimirov, Dr. Sci.,
 O. Roik, PhD,
 V. Sokol'skii, Dr. Sci.
 Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

STRUCTURE OF Al-Ge-Ni MELTS ALONG THE $Al_{60}Ge_{40}$ – $Al_{60}Ni_{40}$ SECTION

X-ray diffraction study and Reverse Monte Carlo methods have been used to carry out a complex investigation of structure of Al-Ge-Ni melts along the section $Al_{60}Ge_{40}$ – $Al_{60}Ni_{40}$. The experimental intensity curves have been obtained at temperatures near the liquidus line and at 1350°C. The structure factors (SF) and pair distribution functions (PDF) of the melts have been calculated. SF curves show the gradual transformation with increase in Ni content: a shift of the maximums to higher Q-values and significant increase of the height of first maximum, along with increase of height the first maximum of the PDF curves. An asymmetry of the first maximum of SF for $Al_{61}Ge_{28.5}Ni_{10.5}$ melt, which is consistent with position of first maximum of SF for liquid germanium, points out presence of clusters with liquid germanium structure. With growth of temperature to 1350°C the shape of the first SF maximum is smoothed while position is shifted to lower Q-values in consequence of higher structure homogeneity of the melts.

The structure models of investigated melts have been constructed by means of RMC method. The basic cubic cell contained 10^4 particles with stoichiometric compositions; atomic number density of a melt and cut-off distances have been used as restrictions. An analysis of bond-angle distribution functions for atoms in obtained models shows an increase in level of structural organisation of local atomic structure with increase of Ni content. The concentration dependence of mathematical expectations and standard deviations of coefficient of sphericity for Voronoi polyhedra indicate an intensive interaction in Al-Ni and Ge-Ni pairs, leading to a significant impact of Ni atoms on formation of local atomic structure. As K_{sph} for VP around Al atoms in $Al_{61}Ge_{15}Ni_{24}$ melt reach an extreme value, a presence of clusters with composition, close to compound Ni_5Ge_3 , have suggested.

Keywords: Al-Ge-Ni liquid alloy, Reverse Monte Carlo method, local melt structure.

УДК 547.814

Т. Шокол, канд. хім. наук
 shokol_tv@univ.kiev.ua;

Н. Горбуленко, канд. хім. наук;

В. Хиля, д-р хім. наук, чл.-кор. НАН України
 КНУ імені Тараса Шевченка, Київ

МОДИФІКАЦІЇ 7-ГІДРОКСИ-3-(5-ФЕНІЛ-1,3,4-ТІАДІАЗОЛ-2-ІЛ)-6-ЕТИЛХРОМОНУ

Проведено модифікацію 7-гідрокси-3-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-6-етилхромону карбоксильною функцією шляхом алкілювання естерами галогеноцетових кислот та наступного гідролізу і досліджено трансформацію одержаної кислоти під дією гідроксиламіну у 2-[2-аміно-6-етил-4-оксо-3-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4Н-7-хроменілокси]оцтову кислоту.

Ключові слова: 7-гідрокси-3-тіадіазолілхромони, алкілювання, рециклізація, 2-амінохромон.

Вступ. Ізофлавоїни – вторинні метаболіти, які належать до великої групи природних естрогенів, виявляють лікувальні та профілактичні властивості при онкологічних, серцевосудинних, ендокринних захворюваннях та в разі порушення обміну речовин [1]. Заміна арильного радикалу в молекулах ізофлавоїнів на такі фармакофори як нітрогеновмісні гетероцикли привела до принципу нових структур, так званих "double drugs", потенційних бісфармакофорних лікарських засобів. Дослідження в галузі 3-азагетарилхромонів є обширними і різноманітними [2–5]. Проте тіадіазольні аналоги описані лише в декількох публікаціях [6–9].

Дизайн 3-тіадіазолілхромонів можна здійснити шляхом побудови тіадіазольного циклу до ядра хромону, що було продемонстровано в роботі [9] при конденсації 3-формілхромонів і тіосемікарбазиду з наступною циклізацією відповідного гідразиду. Раніше ми запропонували альтернативний метод синтезу 2-R-3-тіадіазолілхромонів шляхом побудови хромонового кільця на основі похідних тіадіазолу, який полягає у конденсації 2-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетонітрилу з 4-етилрезорцином у модифікованих умовах реакції Губена-Геша з утворенням α -(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2,4-дигідрокси-5-етилацетофенону, який при взаємодії з ангїтридами і галогенангїтридами карбонових кислот приводить до тіадіазольних аналогів ізофлавоїнів [6, 8]. Термінальний 7-гідрокси-3-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-6-етилхромон (**1**) було синтезовано формілюванням α -(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2,4-дигідрокси-5-етилацетофенону по Вільсмейєру в присутності етерату трифториду бору [6]. Серед хімічних властивостей похідних 7-гідрокси-3-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-6-етилхромонів було досліджено реакції ацилювання та рециклізації під дією гідразину [6, 7].

Результати та їх обговорення. Метою цієї роботи є розширення спектру поліфункціональності даних спо-

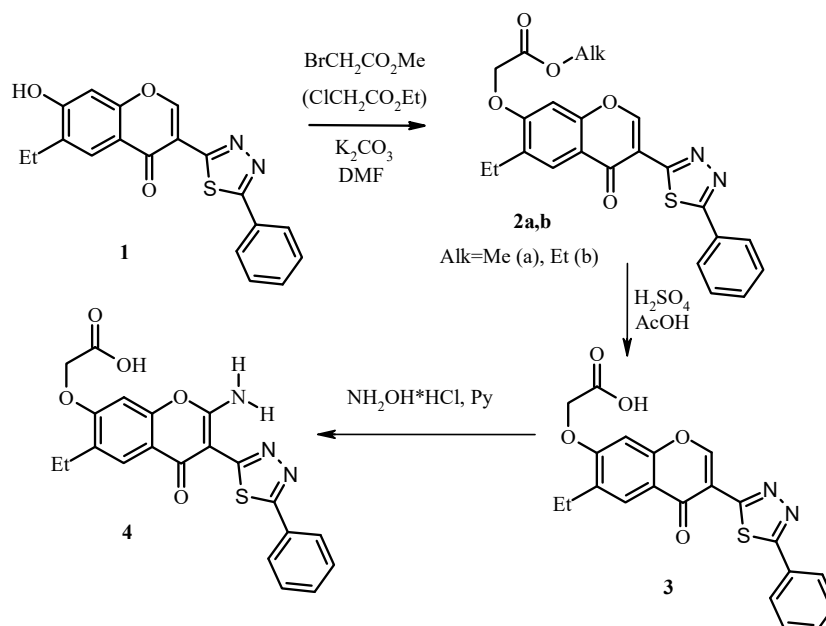
лук шляхом введення карбоксильної та аміно функцій. Для здійснення цієї модифікації 7-гідроксихромон **1** було проалкілювано метил 2-бром- та етил 2-хлорацетатами в ДМФА в присутності поташу і одержано естери **2a,b**. В спектрах 1H ЯМР продуктів **2a,b** зникає слабкопольний сигнал 7-ОН групи при 10,94 м.ч., властивий вихідному хромону **1** і з'являються характерні сигнали метильної або етильної груп і синглет метиленової групи при 4,96–4,99 м.ч.

Гідроліз естерової групи здійснено кип'ятінням естерів **2a,b** у суміші оцтової і сірчаної кислот і з високими виходами одержано 2-[6-етил-4-оксо-3-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4Н-7-хроменілокси]оцтову кислоту (**3**), що підтверджується зникненням у спектрі 1H ЯМР сигналів протонів естерових груп і появою слабкопольного уширеного сигналу карбоксильної групи (13,06 м.ч.).

Одним із шляхів введення аміно функції у друге положення хромонового ядра є реакція оксимування хромонів. Відомо, що оксимування 2-заміщених 3-гетарилхромонів гідрохлоридом гідроксиламіну відбувається з розмиканням γ -піронового циклу і наступною циклізацією проміжних сполук у похідні регіоізомерних ізоксазолів. Для 2-незаміщених 3-гетарилхромонів можливе подальше розмикання ізоксазольного циклу з наступною внутрішньомолекулярною взаємодією нітрильної та гідроксильної груп з утворенням 2-амінохромонів [10, 11]. При взаємодії кислоти **3** з гідрохлоридом гідроксиламіну у піридині нами був виділений продукт **4**, який не дає забарвлення зі спиртовим розчином $FeCl_3$. У спектрі 1H ЯМР сполуки **4** спостерігаються три однопротонні синглети в слабкому полі, які відповідають протонам ОН (13,07 м.ч.) та NH_2 груп (9,38, 10,06 м.ч.). Слід відзначити, що протони аміногрупи спостерігаються окремо через утворення одним з них внутрішньомолекулярного водневого зв'язку з ато-

мом азоту тіадіазольного циклу. Вигляд спектру на ділянці 1–8 м.ч. збігається зі спектром хрому 3. Отже в результаті рециклізації хрому 3 під дією гідрохлориду

гідроксиламіну одержано 2-амінохромон 4, який одночасно містить як карбоксильну, так і аміно функції.



Таким чином, проведено модифікацію 7-гідрокси-3-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-6-етилхрому карбоксильною та аміно функціями шляхом алкілювання естерами галогеноцтових кислот з наступним гідролізом та рециклізацією одержаної кислоти під дією гідроксиламіну з утворенням 2-[2-аміно-6-етил-4-оксо-3-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4H-7-хроменілокси]оцтової кислоти.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ^1H записані на спектрометрі Varian Mercury 400 (400 МГц) в ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт ТМС. Температури плавлення виміряні на малогабаритному спостерігальному столі типу Voetius зі спостерігальним приладом РНМК 0,5 фірми VEB Analytic.

Метил 2-[6-етил-4-оксо-3-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4H-7-хроменілокси]ацетат (2a). До розчину 1,75 г (5 ммоль) 6-етил-7-гідрокси-3-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4H-7-хромену (1) в 20 мл ДМФА додають 1,4 г (10 ммоль) поташу і 1 мл (10,5 ммоль) метил 2-бромацетату і перемішують при нагріванні 1 год. Виливають в 500 мл води, відфільтровують осад і перекристалізують з ДМФА. Вихід 1,61 г (76%). Безбарвні кристали, т. пл. 219–220°C (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1,29 (3H, т, $J = 7,6$, 6- CH_3CH_2), 3,77 (3H, с, OCH_3), 4,99 (2H, с, OCH_2), 7,24 (1H, с, H-8), 7,53 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 7,96 (1H, с, H-5), 8,03 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 9,37 (1H, с, H-2). Знайдено, %: N 6,84; S 7,46. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Розраховано, %: N 6,63; S 7,59.

Етил 2-[6-етил-4-оксо-3-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4H-7-хроменілокси]ацетат (2b). Одержують з продукту 1 і етил 2-хлорацетату аналогічно сполучі 2a. Вихід 77%. Безбарвні кристали, т. пл. 198–199°C (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1,29 (6H, т, $J = 7,6$, 6- CH_3CH_2 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2,76 (2H, к, $J = 7,6$, 6- CH_3CH_2), 4,23 (2H, к, $J = 7,6$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,96 (2H, с, OCH_2), 7,22 (1H, с, H-8), 7,53 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 7,96 (1H, с, H-5), 8,02 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 9,35 (1H, с, H-2). Знайдено, %: N 6,56; S 7,40. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Розраховано, %: N 6,42; S 7,35.

2-[6-Етил-4-оксо-3-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4H-7-хроменілокси]оцтова кислота (3). Розчин 5 ммоль естерів 2a або 2b кип'ятять 5 хв в суміші 10 мл оцтової і 2,5 мл хлороводневої кислот, додають 50 мл води і відфільтровують осад, перекристалізують з

ДМФА. Вихід 95%. Безбарвні кристали, т. пл. 284–285°C (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1,28 (3H, т, $J = 7,6$, 6- CH_3CH_2), 2,77 (2H, к, $J = 7,6$, 6- CH_3CH_2), 4,87 (2H, с, OCH_2), 7,19 (1H, с, H-8), 7,53 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 7,94 (1H, с, H-5), 8,02 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 9,36 (1H, с, H-2), 13,06 (1H, уш.с, COOH). Знайдено, %: N 6,79; S 7,66. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Розраховано, %: N 6,86; S 7,85.

2-[2-Аміно-6-етил-4-оксо-3-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4H-7-хроменілокси]оцтова кислота (4). До розчину 0,61 г (1,5 ммоль) кислоти 3 в 4 мл піридину додають 0,31 г (4,5 ммоль) гідроксиламіну гідрохлориду і кип'ятять 2 год. Виливають в 10 мл води, відфільтровують осад і перекристалізують з ДМФА. Вихід 0,46 г (72%). Жовтуваті кристали, т. пл. вище 300°C (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1,27 (3H, т, $J = 7,6$, 6- CH_3CH_2), 2,72 (2H, к, $J = 7,6$, 6- CH_3CH_2), 4,83 (2H, с, OCH_2), 6,83 (1H, с, H-8), 7,49 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$), 7,83 (1H, с, H-5), 7,99 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$), 9,38 (1H, с, NH), 10,06 (1H, с, NH), 13,07 (1H, уш.с, COOH). Знайдено, %: N 10,11; S 7,64. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Розраховано, %: N 9,22; S 7,57.

Список використаних джерел

1. Науменко В.Д., Сорочинский Б.В., Количев В.И. *Biotechnol. Acta*, 2013, 6(5), 62–78.
2. Naumenko V.D., Sorochinski B.V., Kolychev V.I. *Biotechnol. Acta*, 2013, 6(5), 62–78 (In Ukrainian).
3. Горбуленко Н.В., Хилія В.П. *Укр. хим. журнал*, 1994, 60(1), 79–91.
4. Gorbulyenko N.V., Khilya V.P. *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal*, 1994, 60(1), 79–91 (in Russian).
5. Frasinuk M.S., Khilya V.P. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1999, 35 (1), 3–22.
6. Khilya V.P., Ishchenko V.V. In: *Selected Methods for Synthesis and Modification of Heterocycles*, V.G. Kartsev (editor), *Interbioscreen monographs series*, IBS Press., 2003, 2, 140–154.
7. Ghosh C.K. *Heterocycles*, 2004, 63(12), 2875–2898.
8. Shokol T.V., Semenyuchenko V.V., Khilya V.P., *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2004, 40(12), 1588–1594.
9. Shokol T.V., Semenyuchenko V.V., Khilya V.P., *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2005, 41(5), 673–678.
10. Gorbulyenko N.V., Tkachuk T.M., Shokol T.V., Semenyuchenko V.V., Turov A.V., Khilya V.P. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2007, 43(5), 569–575.
11. Ibrahim M.A., Ali T.E., El-Kazak A.M., Mohamed A.M. *J. Heterocycl. Chem.*, 2015, 52(3), 815–826.
12. Хилія В.П., Гришко Л.Г., Голубушина Г.М., Горбуленко Н.В. *Укр. хим. журнал*, 1990, 56(3), 280–286.
13. Khilya V.P., Grishko L.G., Golubushina G.M., Gorbulyenko N.V., *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal*, 1990, 56 (3), 280–286 (in Russian).
14. Khilya V.P., Ishchenko V.V., *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2002, 38 (8), 883–899.

Т. Шокол, канд. хим. наук
shokol_tv@univ.kiev.ua,
Н. Горбуленко, канд. хим. наук,
В. Хиля, д-р хим. наук, чл.-корр. НАН Украины,
КНУ имени Тараса Шевченко, Киев

МОДИФИКАЦИИ 7-ГИДРОКСИ-3-(5-ФЕНИЛ-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2-ИЛ)-6-ЭТИЛХРОМОНА

Проведена модификация 7-гидрокси-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-этилхромона карбоксильной функцией путем алкилирования эфирами галогенуксусных кислот с последующим гидролизом и исследована трансформация полученной кислоты под действием гидроксилamina в 2-[2-амино-6-этил-4-оксо-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4H-7-хроменилокси]уксусную кислоту.

Ключевые слова: 7-гидрокси-3-тиадиазолхромоны, алкилирование, рециклизация, 2-аминохромон.

T. Shokol, PhD
shokol_tv@univ.kiev.ua,
N. Gorbulyenko, PhD,
V. Khilya, Dr. Sci., Corresponding Member of the NAS of Ukraine
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

MODIFICATIONS OF 7-HYDROXY-3-(5-PHENYL-1,3,4-THIADIAZOL-2-YL)-6-ETHYLCHROMONE

To expand the range of 3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)chromones' polyfunctionality by introducing carboxyl and amino functions the modification of 7-hydroxy-3-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-6-ethylchromone was carried out. Alkylation of the latter with methyl 2-bromacetate or ethyl 2-chloracetate in dimethyl formamide in the presence of potassium carbonate resulted in methyl or ethyl 2-[6-ethyl-4-oxo-3-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4H-7-chromenyloxy]acetates. The following hydrolysis of the esters in the mixture of acetic and sulfuric acids led to 2-[6-ethyl-4-oxo-3-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4H-7-chromenyloxy]acetic acid. The transformation of the resulting acid under action of hydroxylamine hydrochloride was investigated. The action of hydroxylamine hydrochloride in pyridine on 2-[6-ethyl-4-oxo-3-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4H-7-chromenyloxy]acetic acid adduced to opening of γ -pyrone cycle and subsequent cyclization of intermediates into isoxazole derivatives, which undergo further ring opening followed by intramolecular reaction of nitrile and hydroxyl groups to form 2-[2-amino-6-ethyl-4-oxo-3-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4H-7-chromenyloxy]acetic acid. These transformations allowed to introduce carboxyl and amino functions into 3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)chromones, which in turn makes them available for use and allows to extend the spectrum of their application.

Keywords: 7-hydroxy-3-thiadiazolylchromones, alkylation, recyclization, 2-aminochromone.

УДК 547.759

O. Ovdiihuk, PhD-Student
olgaovdiihuk@gmail.com
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv,
Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire, ENSIC,
Université de Lorraine, Nancy, France;
O. Hordiyenko, PhD
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv;
A. Arrault, PhD;
M.-C. Averlant-Petit, PhD
Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire, ENSIC,
Université de Lorraine, Nancy, France

SYNTHESIS OF NEW CHIRAL α -AMINO ACID DERIVED 3,5-DISUBSTITUTED 1,2,4-TRIAZOLES

An enantio pure pyrazine-linked 3,5-disubstituted 1,2,4-triazoles, an amide bond isosteres, were synthesized by ring closure of acylated with L- α -amino acid residues N-acylamidrazone precursors. Pyrrolidine ring opening of methyl esters of (2S)-2-(imino-oxo-dihydro-6H-pyrrolo[3,4-b] (hetero)aryl)alkanoic acid bearing amino acid moiety at endo-N atom of pyrrolidine ring with Boc-protected L-Phe amino acid hydrazide was firstly shown to provide a new convenient method for preparing pyridine or pyrazine derived N-acylamidrazone intermediates in good yields. No cyclic pyrrolopyridines(pyrazines) derivatives as a result of exo-imine group substitution were found as final compounds. Pyrazine-linked 1,2,4-triazoles were successfully synthesized by thermal cyclization of N-acylamidrazone derivatives using microwave-assisted irradiation. However, pyridine-containing 1,2,4-triazoles of this type are not available from corresponding N-acylamidrazones probably due to their high thermo and solvent sensibility. Under reaction conditions they underwent decomposition followed by intramolecular cyclization giving rise starting pyrrolopyridines. (Z)/(E) isomerism of N-acylamidrazone intermediates was studied by means of NMR spectroscopy and quantum chemical calculations. It was found to be dependent on the heterocycle type. A NOE experiment for phenylalanine substituted pyridine-based N-acylamidrazone demonstrated the occurrence of Z and E rotamers due to amide-type isomerism. Theoretical calculations (B3LYP DFT with the standard 6-31G(d,p) basis set) on N-acylamidrazone isomers indicated amide bond isomerism for pyridine-linked N-acylamidrazones and C=N bond isomerism for pyrazine-linked analogues.

Keywords: azines, triazole, microwave irradiation, amide isomerism, computational study.

Introduction. The 1,2,4-triazole scaffold displays a wide range of biological activities and can be used as amide bond replacement (isosteres) that has been widely used in peptide mimicry [1-3]. This ring system can act as both hydrogen bond acceptor and donor, which make it useful in establishing intermolecular features in interactions between peptide ligands and receptors. Thus, various 1,2,4-triazoles containing chiral α -amino acids have been designed and synthesized. L-Tryptophan bearing 1,2,4-triazoles have been reported as ghrelin receptor (GHS-R1a) ligands [4], lysine derivatives exhibit histone deacetylase (HDAC) inhibitor activity [5] with high metabolic stabil-

ity and dipeptido-1,2,4-triazole derivatives with a high level of central nervous system (CNS) activity [6].

N-acylamidrazones substrates could be used as common intermediates to synthesize 1,2,4-triazoles [7]. We proposed the approach including the pyrrolidine ring opening with Boc-L-amino acid hydrazides in order to obtain N-acylamidrazones. This would be followed by an intramolecular condensation of the latter and formation of 3,5-disubstituted 1,2,4-triazoles (Scheme 1).

Herein, we describe the attempted synthesis of 1,2,4-triazole derived peptidomimetics including structural and computational study of N-acylamidrazone precursors.