

(19)



(10)

LT 4491 B

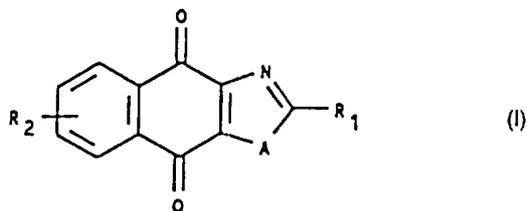
(12)

PATENTO APRAŠYMAS

- (11) Patento numeris: **4491** (51) Int. Cl.⁶: **C07D 235/02**
C07D 263/60
- (21) Paraiškos numeris: **98-085** **C07D 413/04**
C07D 277/84
- (22) Paraiškos padavimo data: **1998 06 10** **C07D 417/04**
A61K 31/41
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 11 25** **C07C 50/00**
C07C 225/28
- (45) Patento paskelbimo data: **1999 04 26**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/FR96/01973**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1996 12 10**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1998 06 10**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **95/14683, 1995 12 12, FR**
- (72) Išradėjas:
Odile Bouterin-Falson, FR
Stephanie Desquand-Billiald, FR
Anita Favrou, FR
Michel Finet, FR
Olivier Tembo, FR
Jean-Luc Torregrosa, FR
Sylvie Yannic-Arnoult, FR
Florence Domagala-le-Marquer, FR
- (73) Patento savininkas:
LABORATOIRE INNOTHERA,
Societe Anonyme, 10, avenue Paul Vaillant-Couturier, 94111 Arcueil, FR
- (74) Patentinis patikėtinis:
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT
-

- (54) Pavadinimas:
1,4-Dihidro-1,4-dioksa-1H-naftaleno triciklinių darinių panaudojimas, naujų junginių gavimas ir jų taikymas vaistų gamyboje
- (57) Referatas:

Išradime pateikiamas triciklinių junginių ir jų farmaciškai priimtinių druskų, turinčių bendrą formulę (I),



kurioje

A yra sieros atomas ar deguonies atomas, arba R_3N radikalas, kuriame R_3 yra vandenilio atomas, C_1-C_5 alkilo radikalas, arba pakeistas arba nepakeistas aromatinis žiedas, arba pakeistas arba nepakeistas heteroaromatinis žiedas;

R_1 yra arba C_1-C_5 alkilo radikalas,

arba R_4NH radikalas, kuriame R_4 yra vandenilio atomas, C_1-C_5 alkilo radikalas, arba pakeistas arba nepakeistas aromatinis žiedas, arba pakeistas arba nepakeistas heteroaromatinis žiedas, arba aromatinis žiedas, kuris gali būti pasirinktinai pakeistas viena ar daugiau akceptorinių arba donorinių grupių, arba heteroaromatinis žiedas, turintis vieną arba daugiau heteroatomų, kuris gali būti pasirinktinai pakeistas akceptorinėmis arba donorinėmis grupėmis;

R_2 yra vandenilio atomas, halogeno atomas, C_1-C_5 alkilo radikalas, deguonies atomas, kuris gali būti pasirinktinai pakeistas C_1-C_5 alkilo radikalų, arba NR_5R_5' radikalas, kuriame R_5 ir R_5' , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilio atomas, deguonies atomas arba vienvačentis C_1-C_5 organinis radikalas, panaudojimas vaistų gavimui.

5 Šis išradimas apima triciklinių darinių ir jų farmaciškai priimtinių druskų panaudojimą gamyboje vaistų, skirtų gydyti susirgimus, susietus su venų pakitimu ir/arba uždegiminiu patinimu, bei šių naujų junginių gavimą. Tiksliau, jis apima 1,4-dihidro-1,4-diokso-1H-naftaleno triciklinius darinius.

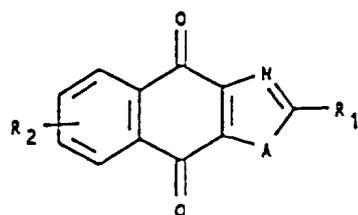
2 padėtyje pakeisti 1H-nafto[2,3-d]imidazol-4,9-dionai yra aprašyti *F. I. Carroll ir J.T. Blackwell, J. Heterocycl. Chem., 6(6), 909-916, 1969.* Priedo, *G.A. Efimova ir L. S. Efros žurnale Zh. Org. Khim., 3(1), 162-168, 1967,* aprašo 1,2-dimetil-1H-naft[2,3-d]imidazol-4,9-dionų sintezę. Galiausiai, *J. R. E. Hoover ir A.R. Day žurnale J. Am. Chem. Soc., 76, 4148-4152, 1954,* aprašo 1H-naftoimidazol-4,9-diono gavimą iš 2,3-dichlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno.

15 *Ahmed S. Hammam ir Osman Abdel-Magid* savo straipsnyje žurnale *J. Prakt. Chem., 319(2), 254-258, 1977,* aprašo 2-amido-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksanaftaleno sintezę iš 2,3-dichlor-1,4-dihidro-1,4-dioksanaftaleno, junginį kuris gali būti panaudotas kaip tarpinis junginys toliau sintezuojant nafto[2,3-d]oksazol-4,9-dionus, kurie gali būti pasirinktinai pakeisti 2 padėtyje.

20 *US patente Nr. 3039925,* išleistame 1962 m. liepos mėn. 19 d. ir DE patentinėje paraiškoje, išradėjų Gerhard Domagk, Karl W. Schellhammer, Siegfried Peterson ir Hans B. Koenig, paduotoje 1967m. balandžio mėn. 24 d. paliečiama 2-metil-nafto[2,3-d]oksazol-4,9-diono sintezė, įvykdyta P. Ochwat (*Berichte, 56, 1926 (1923)*).

25 Išradėjo *S. Hirōyuki JP patente Nr. 61-251657,* o taip pat *A. S. Hammam ir B. E. Bayoumy* straipsnyje žurnale *Collect. Czech. Chem. Commun., 50(1), 71-79, 1985* ir *A. R. Katritzky ir W. Q. Fan* straipsnyje žurnale *J. Heterocyclic Chem., 25, 901-906, 1988,* aprašyta nafto[2,3-d]tiazol-4,9-dionų sintezė.

Pagal šį išradimą tricikliniai dariniai ir jų farmaciškai priimtinos druskos
30 turi bendrą formulę



(I).

5

kurioje:

A yra arba sieros atomas, deguonies atomas, arba R_3N radikalas, kuriame R_3 yra vandenilio atomas, C_1-C_5 alkilo radikalas, arba pasirinktinai pakeistas aromatinis žiedas, arba pasirinktinai pakeistas heteroaromatinis žiedas.

R_1 yra arba C_1-C_5 alkilo radikalas, arba R_4NH radikalas, kuriame R_4 yra vandenilio atomas, C_1-C_5 alkilo radikalas, arba pasirinktinai pakeistas aromatinis žiedas, arba pasirinktinai pakeistas heteroaromatinis žiedas, arba aromatinis žiedas, kuris gali būti pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau akceptorinių arba donorinių grupių, arba heteroaromatinis žiedas, turintis vieną arba daugiau heteroatomų, kurie gali būti pasirinktinai pakeisti akceptorinėmis arba donorinėmis grupėmis.

R_2 yra vandenilio atomas, halogeno atomas, C_1-C_5 alkilo radikalas, deguonies atomas, kuris gali būti pasirinktinai pakeistas C_1-C_5 alkilo radikalų, arba NR_5R_5' radikalas, kuriame R_5 ir R_5' , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilio atomas, deguonies atomas arba vienvaiventis C_1-C_5 organinis radikalas.

Išradime terminas "akceptorinė arba donorinė grupė" reiškia kaip C_1-C_5 alkilo radikalą, halogeno atomą, arba deguonies atomą, kuris gali būti pasirinktinai pakeistas C_1-C_5 alkilo radikalų, arba NR_6R_6' , kuriame R_6 ir R_6' , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilio atomas, deguonies atomas, arba vienvaiventis C_1-C_5 organinis radikalas.

Išradimas taip pat apima šiuos naujus junginius:

- 4,9-dihidro-4,9-dioksa-1,2-dimetil-1H-nafto[2,3-d]imidazolo sulfata,

- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-fluorfenil)-1H-nafto[2,3-d]imidazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-fluorfenil)-1H-nafto[2,3-d]oksazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(3-fluorfenil)-1H-nafto[2,3-d]oksazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(4-fluorfenil)-1H-nafto[2,3-d]oksazola,
- 5 - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-metilfenil)-1H-nafto[2,3-d]oksazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(3-metilfenil)-1H-nafto[2,3-d]oksazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(4-metilfenil)-1H-nafto[2,3-d]oksazola,
- 2-(2-chlorfenil)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]oksazola,
- 2-(4-chlorfenil)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]oksazola,
- 10 - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-tienil)-nafto[2,3-d]oksazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-fluorfenil)-nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(3-fluorfenil)-nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(4-fluorfenil)-nafto[2,3-d]tiazola,
- 2-(2,4-difluorfenil)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]tiazola,
- 15 - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(3-piridil)-nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(4-piridil)-nafto[2,3-d]tiazolo sulfata,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(3-furil)-nafto[2,3-d]tiazola,
- 2-(5-chlorfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-tienil)-nafto[2,3-d]tiazola,
- 20 - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(3-tienil)-nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-fenilamino-nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-8-metoksi-2-fenil-nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-5-metoksi-2-fenil-nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-metoksi-2-fenil-nafto[2,3-d]tiazola,
- 25 - 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-metoksi-2-fenil-nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-8-hidroksi-2-fenil-nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(1-pirolil)-nafto[2,3-d]tiazola,
- 2-(5-bromfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]tiazola,
- 2-(4,5-dibromfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]tiazola,
- 30 - 2-(3-bromfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]tiazola,

- 2-(4-bromfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(5-nitrofuran-2-il)-nafto[2,3-d]tiazola,
- 2-(5-aminofuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]tiazola,
- 2-(5-acetamidofuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]tiazola,
- 5 - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(5-hidroksimetilfuran-2-il)-nafto[2,3-d]tiazola,
- 2-(5-acetoksimetilfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(5-metil-2-furil)nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-2-(4,5-dimetil-2-furil)-4,9-diokso-nafto[2,3-d]tiazola
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(5-fenil-2-oksazolil)nafto[2,3-d]tiazola,
- 10 - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-tiazolil)nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-(2-furil)nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-(2-furil)nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-fenilnafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-fenilnafto[2,3-d]tiazola,
- 15 - 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-(5-metil-2-furil)nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-(5-metil-2-furil)nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-(4-fluorfenil)nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-(4-fluorfenil)nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-(4-metilfenil)nafto[2,3-d]tiazola,
- 20 - 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-(4-metilfenil)nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-5-fluor-2-(2-furil)nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-8-fluor-2-(2-furil)nafto[2,3-d]tiazola,
- 6-chlor-4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)nafto[2,3-d]tiazola,
- 7-chlor-4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)nafto[2,3-d]tiazola,
- 25 - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-5-metoksi-nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-8-metoksi-nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-5-hidroksi-nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-8-hidroksi-nafto[2,3-d]tiazola,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-6-metoksi-nafto[2,3-d]tiazola,
- 30 - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-7-metoksi-nafto[2,3-d]tiazola,

- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-furil-6-metilnafto[2,3-d]tiazolą,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-furil-7-metilnafto[2,3-d]tiazolą,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-metil-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolą,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-metil-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolą,
- 5 - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-furil-5-metilnafto[2,3-d]tiazolą,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-furil-8-metilnafto[2,3-d]tiazolą,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-5-metil-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolą,
- 4,9-dihidro-4,9-diokso-8-metil-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolą.

Išradimas taip pat apima šiuos tarpinius produktus:

- 10 - 1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metoksinaftalena,
- 2,3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metoksinaftalena,
- 2-amino-3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metoksinaftalena,
- 2-amino-3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-8-metoksinaftalena,
- 2,3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-6-fluornaftalena,
- 15 - 2-amino-3-brom-6-fluor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftalena,
- 2-amino-3-brom-7-fluor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftalena,
- 2,3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-fluornaftalena,
- 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-fluornaftalena,
- 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-8-fluornaftalena,
- 20 - 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-diokso-6-metilnaftalena,
- 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-diokso-7-metilnaftalena,
- 2,3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metilnaftalena,
- 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metilnaftalena,
- 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metilnaftalena.

25 Išradimas taip pat apima triciklinių darinių ir jų farmaciškai priimtinių druskų, turinčių aukščiau pateiktą (I) formulę panaudojimą gamyboje vaistų, skirtų:

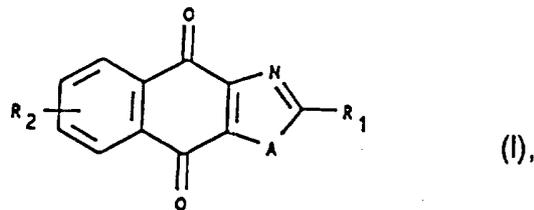
- gydyti funkcinį ir organinį venų nepakankamumą;
- gydyti pataloginius kraujavimus;
- 30 - gydyti migreną;

- gydyti dermatologinius ir širdies-kraujagyslių, kaulų ir sąnarių uždegimus;

- gydyti šoko būsenas, susidedančias iš labai šokinėjančio kraujo spaudimo, ypač sepsinį šoką.

5 Tiksliau, šio išradimo junginiai turi bendrą (I) formulę, pateikiamą žemiau:

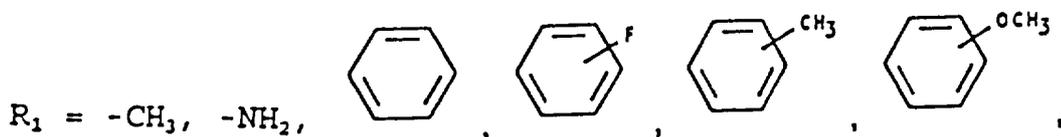
10



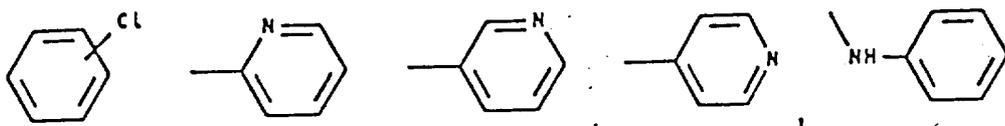
kurioje:

A = -NH, -N-C₆H₅, -N-CH₃, O, S, N;

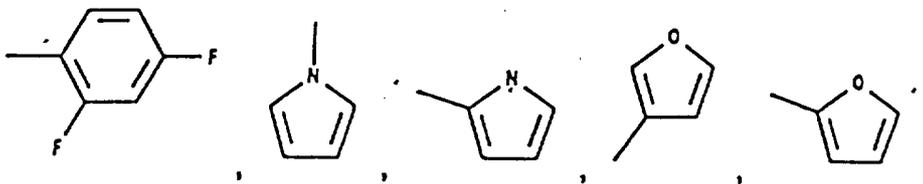
15



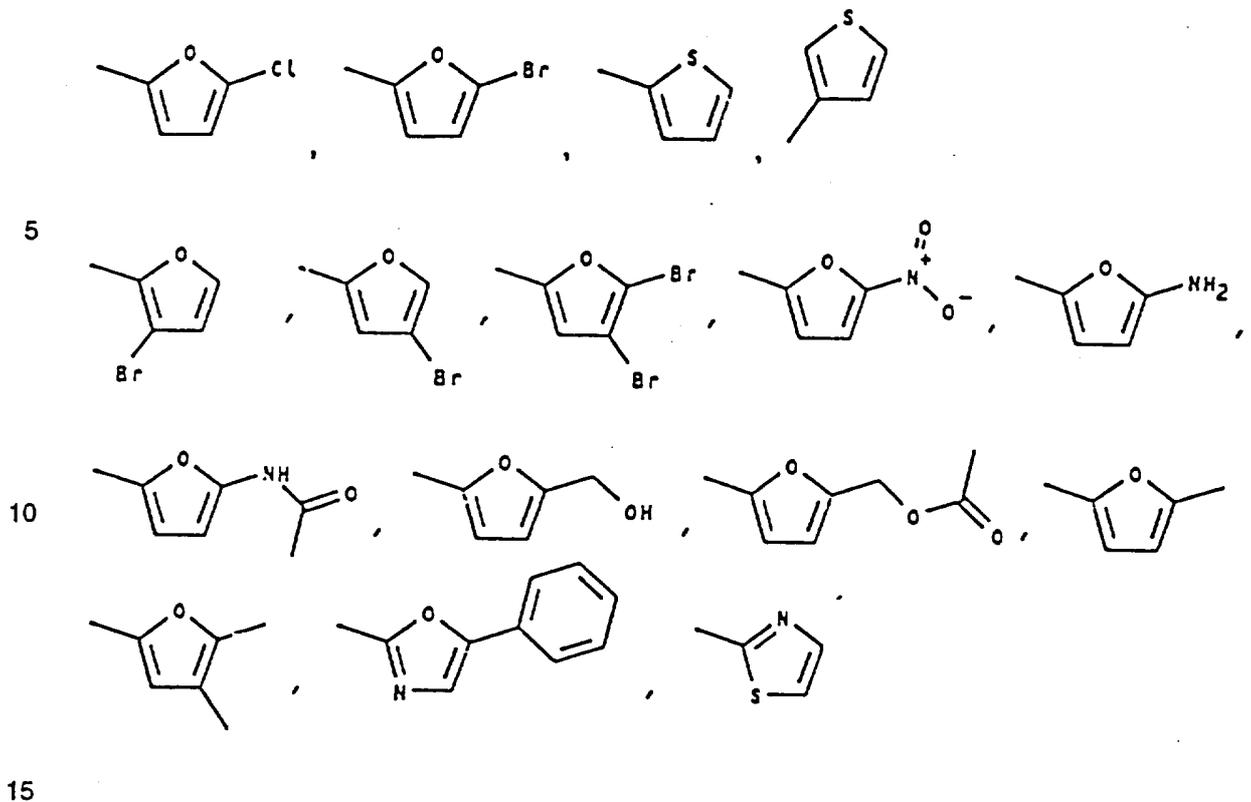
20



25



30



$R_2 = \text{H}, -\text{OCH}_3, -\text{OH}, -\text{F}, \text{Cl}, \text{CH}_3.$

Išradimas taip pat apima galimas pagaminti (I) formulės junginių druskas. Šios druskos apima mineralinių rūgščių prijungimo druskas su tokiomis mineralinėmis rūgštimis kaip vandenilio chlorido, vandenilio bromido, 20 sieros rūgšties, fosforo rūgšties arba azoto rūgšties, ir organinių rūgščių prijungimo druskas su tokiomis rūgštimis kaip acto rūgštis, propiono rūgštis, oksalo rūgštis, citrinos rūgštis, maleino rūgštis, fumaro rūgštis, gintaro rūgštis ir vyno rūgštis.

Išradimas iliustruojamas šiais neapribojančiais pavyzdžiais.

25 Pavyzdžiai, pažymėti skaičiais atitinka naujus junginius, tuo tarpu pavyzdžiai, nurodyti raide, atitinka žinomus junginius.

Visuose pavyzdžiuose analizės pateiktos taip, kaip nurodyta žemiau:

-Lydimosi temperatūra: analizės atliekamos naudojant "Kofler"io stalelio" LEICA-REICHERT tipo WME modelio aparatą, ir jos nekoreguotos.

- Plonasluoksnė chromatografija: plonasluoksnė chromato-grafija vykdoma naudojant silikagelio plokšteles su UV₂₅₄ fluorescencijos indikatoriumi, kurių storis 2,25 mm, MACHEREY-NAGEL tipo (Nuoroda 805023). Eliuentas nurodomas kiekvienam junginiui.

5 - Masių spektras: masių spektras užrašomas naudojant AEI MS-50 tipo arba FISIONS VG PLATFORM spektrometrą. Jonizacijos būdas yra nurodomas kiekviename pavyzdyje.

- BMR spektras: ¹H ir ¹³C BMR spektrai yra užrašomi naudojant arba JEOL tipo atitinkamai 270 MHz ir 68 MHz spektrometrus, arba BRUCKER tipo
10 atitinkamai 400 MHz ir 100 MHz spektrometrus. Naudojami deuteruoti tirpikliai yra nurodomi kiekvienoje analizėje.

- Infraraudonieji spektrai: infraraudonieji spektrai yra užrašomi naudojant NICOLET 205 FT-IR tipo spektrometrą. Jie yra užrašomi 1 % (masė/masė) KBr dispersijoje.

15

1 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-1,2-dimetil-1H-nafto[2,3-d]imidazolo sulfatas

20 Į tirpalą, susidedantį iš 2 g (8,84 mmol) 4,9-dihidro-4,9-diokso-1,2-dimetil-1H-nafto[2,3-d]imidazolo ir 300 ml metanolio/dichlormetano mišinio (2/1), šildomą 70 °C temperatūroje įpilamas 1 ml koncentruotos sieros rūgšties. Reakcijos mišinys 70 °C temperatūroje maišomas 2 valandas, po to sukonzentruojamas sumažintame slėgyje, pasirodžiusios blyškiai geltonos
25 nuosėdos nufiltruojamos ir perplaunamos dichlormetanu, po to etiló eteriu, duoda 2 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-1,2-dimetil-1H-nafto[2,3-d]imidazolo sulfato geltonų kristalų pavidalu.

Išeiga : 70 %

30 Lydymosi temperatūra: > 260 °C.

- Rf: 0,50 (CH₂Cl₂/metanolis, 97,5/2,5)
- ¹H-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)
- 8,05 (dd, 2H, H-5, H-8, J_{H5-H6}=J_{H7-H8} = 8,85 Hz; J_{H5-H6} = J_{H7-H8} = 1,73 Hz)
- 7,85 (m, 2H, H-6, H-7)
- 5 5,44 (s, 1H, NH⁺)
- 3,98 (s, 3H, CH₃)
- 2,53 (s, 3H, CH₃)
- ¹³C-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)
- 177,22, 175,44, (2C, C-4, C-9)
- 10 153,46 (1C, C-2)
- 138,96 (1C, C-3a)
- 134,10, 134,01 (2C, C-6, C-7)
- 132,30, 131,93 (3C, C-8a, C-9a, C-4a)
- 126,24, 126,13 (2C, C-5, C-8)
- 15 32,33 (1C, CH₃)
- 12,30 (1C, CH₃)
- IR (KBr): ν (cm⁻¹)
- 3414-2400 (plati NH⁺ juosta); 1674 (C = O).
- 20 2 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(2-fluorfenil)-1H-nafto[2,3-d]imidazolas

- [suspensija, sudaryta iš 1,37 g (7,29 mmol) 2,3-diamino-1,4-dihidro-1,4-
 25 dioksanaftaleno 50-tyje ml vandens, supilamas tirpalas, susidedantis iš 0,77 ml
 (7,29 mmol) 2-fluorbenzaldehido 5-se ml ledinės acto rūgšties. Po 5 valandų
 virinimo gauta juoda kieta medžiaga nufiltruojama, po to 3 kartus perplaunama
 30 ml vandens. Kieta medžiaga ištirpinama 2 lituose dichlormetano, organinė
 fazė 3 kartus perplaunama vandeniu, išdžiovinama kalcio chloridu, ir išgarinta
 30 iki sausumo, duoda 1,50 g kaštono rudumo kristalų. Produktas gryninamas

sparčiosios chromatografijos kolonėlėje (užpildas: silikagelis, supusiusvirinimo tirpiklis: heptanas, eliuantai: dichlormetanas/heptanas, 95/5, po to dichlormetanas/metanolis, 99/1), po tirpiklių nugarinimo sumažintame slėgyje, gaunamas 1 g 4,9-dihidro-4,9-dioxo-2-(2-fluorfenil)-1H-nafto[2,3-d]imidazolo geltonų kristalų pavidalu.

Išeiiga : 47 %

Lydymosi temperatūra: > 260 °C

Rf: 0,56 (CH₂Cl₂/etilo acetatas, 92/8)

10 MS (I.E.): m/z 292 (M+.)

¹H-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)

14,28 (s, 1H,NH)

8,12 (m, 2H, H-5, H-8)

8,00 (m, 1H, H-6')

15 7,86 (m, 2H, H-6, H-7)

7,60 (m, 1H, H-3')

7,44 (m, 2H, H-4', H-5')

¹³C-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)

179,13, 175,03, (2C, C-4, C-9)

20 157,41 (1C, C-2')

147, 88, (1C, C-2)

133,85 (2C, C-6, C-7)

132, 67 (3C, C-6', C-9a, C-3a)

130,62 (2C, C-4a, C-8a)

25 126,24, 124,82 (3C, C-5, C-8, C-5')

116,62, 116,31 (2C, C-1', C-3')

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

3339 (NH); 1683, 1665 (C = O).

30 3 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(2-fluorfenil)-1H-nafto[2,3-d]oksazolas

Į tirpalą, susidedantį iš 6,0 g (28,8 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-
 5 1,4-dioksonaftaleno 120-tyje ml nitrobenzeno, supilama saugant nuo šviesos
 17,10 ml (144,0 mmol) 2-fluorbenzoinės rūgšties chlorido. Po 10 minučių
 maišymo 80 °C temperatūroje įpilama 0,20 ml koncentruotos druskos rūgšties.
 Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 18 valandų. Pilnai
 atšaldžius, įpilama eterio ir susidaro geltonos nuosėdos, kurios nufiltruojamos
 10 per frito stiklo filtrą ir perplaunamos eteriu. Po to jos gryninamos sparčiaja
 chromatografija (užpildas: silikagelis; supusiausvirinimo tirpiklis: heptanas;
 eliuentas: dichlormetanas /heptanas, 60/40), duoda 2,5 g 4,9-dihidro-4,9-
 diokso-2-(2-fluorfenil)-1H-nafto[2,3-d]oksazolo geltonų kristalų pavidalu.

15 Išeiga: 30 %
 Lydymosi temperatūra: > 260 °C
 Rf: 0,60 (CH₂Cl₂)
 MS (I.E.): m/z 293 (M+.)
¹H-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)
 20 8,25 (m, 2H, H-5, H-8)
 8,19 (m, 1H, H-6')
 7,95 (m, 2H, H-6, H-7)
 7,76 (m, 1H, H-4')
 7,52 (m, 2H, H-3', H-5')
 25 ¹³C-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)
 178,22, 173,06, (2C, C-4, C-9)
 161,88 (1C, C-2)
 158,08 (1C, C-2')
 150,67, 142,83 (2C, C-3a, C-9a)
 30 135,37 (1C, C-6')

134,64 (2C, C-6, C-7)
 132,31, 131,94 (2C, C-4a, C-8a)
 130,65 (1C, C-4')
 126,79, 126,47 (2C, C-5, C-8)
 5 125,62 (1C, C-5')
 117,32 (1C, C-3')
 113,21 (1C, C-1')
 IR (KBr): ν (cm⁻¹)
 1693, 1680 (C = O).

10

4 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(3-fluorfenil)-1H-nafto[2,3-d]oksazolas

15 Į tirpalą, susidedantį iš 5,00 g (24 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-
 dioksonaftaleno 50-tyje ml nitrobenzeno, supilama 14,6 ml (120 mmol) 3-
 fluorbenzoinės rūgšties chlorido; po 5 minučių maišymo įpilama saugant nuo
 šviesos 0,50 ml koncentruotos druskos rūgšties. Reakcijos mišinys virinamas
 su grįžtamuoju šaldytuvu 24 valandas ir pilnai atšaldžius, į reakcijos mišinį
 20 įpilama 200 ml eterio. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos ir ištirpinamos
 200 ml dichlormetano, po to pridedama 100 ml natrio hidroksido tirpalo. Po to
 maišoma toje temperatūroje 6 valandas, organinis sluoksnis išekstrahuojamas,
 perplaunamas keletą kartų vandeniu ir išdžiovinamas kalcio chloridu. Išgarinus
 tirpiklį, gauta kieta medžiaga gryninama vidutinio slėgio kolonėlėje (užpildas:
 25 silikagelis; supusiausvirinimo tirpiklis: heptanas; eliuentas: dichlormetanas
 /heptanas, 50/50). Taip gauti geltoni kristalai nuspalvinami ir perkristalinami iš
 dichlormetano/heptano mišinio. Gauta 0,5 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(3-
 fluorfenil)-1H-nafto[2,3-d]oksazolo.

30

Išeiga : 7 %

Lydimosi temperatūra: 230 °C

Rf: 0,60 (CH₂Cl₂/heptanas, 95/5)

MS (I.E.): m/z 293 (M+.)

¹H-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)

5 8,31 (m, 1H, H-6')
8,27 (m, 2H, H-5, H-8)
8,02 (s, 1H, H-2')

7,83 (m, 2H, H-6, H-7)
7,63 (m, 1H, H-5')

10 7,31 (m, 1H, H-4')
¹³C-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)
178,00 173,00, (2C, C-4, C-9)

162,53 (1C, C-3')
149,37 (1C, C-9a)
15 143,47 (1C, C-3a)
134,85 134,46 (2C, C-6, C-7)
132,45 132,08 (2C, C-4a, C-8a)
131,06 (1C, C-5')

20 127,52 127,11 (2C, C-5, C-8)
124,74 (1C, C-6')

117,46, 117,15 (2C, C-2', C-4')

IR (KBr): ν (cm⁻¹)
1695, 1680 (C = O).

25 5 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(4-fluorfenil)-1H-nafto[2,3-d]oksazolas

30] tirpalą, susidedantį iš 6,22 g (30 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno 60-tyje ml nitrobenzeno, supilama saugant nuo šviesos 18,00

ml (150 mmol) 4-fluorbenzoinės rūgšties chlorido. Po 10 minučių maišymo ir virinimo įpilama 0,20 ml koncentruotos sieros rūgšties. Po 12 valandų ir visiškai atšaldžius, įpilama eterio ir susidaro geltonos nuosėdos, kurios nufiltruojamos per frito stiklo filtrą, perplaunamos eteriu ir gryninamos sparčiąja chromatografija (užpildas: silikagelis; supusiausvirinimo tirpiklis: heptanas; eliuentas: dichlormetanas /heptanas, 60/40). Išgarinus tirpiklį, gaunami geltoni milteliai, kurie nuspalvinami perkristalinant iš dichlormetano, duoda 2,90 g 4,9-dihidro-4,9-dioakso-2-(4-fluorfenil)-nafto[2,3-d]oksazolo geltonų kristalų pavidalu.

10

Išeiiga : 33 %

Lydymosi temperatūra: > 260 °C

Rf: 0,60 (CH₂Cl₂/heptanas, 80/20))

MS (I.E.): m/z 293 (M+.)

15

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,33 (m, 2H, H-2', H-6')

8,28 (m, 2H, H-5, H-8)

7,82 (m, 2H, H-6, H-7)

7,26 (m, 2H, H-3', H-5')

20

¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

166,89 (1C, C-4')

143,45 (1C, C-3a)

134,42 (2C, C-6, C-7)

132,86, 132,55 (2C, C-4a, C-8a)

25

130,78 (2C, C-2', C-6')

127,52, 127,07 (2C, C-5, C-8)

121,50 (1C, C-1')

116,82, 116,50 (2C, C-3', C-5')

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

30

1689, 1669 (C = O).

6 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(2-metilfenil)-nafto[2,3-d]oksazolas

5

Į tirpalą, susidedantį iš 5,00 g (24 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno 37-se ml (280 mmol) 2-metilbenzoinės rūgšties chlorido saugant nuo šviesos, įlašinami 8 lašai koncentruotos sieros rūgšties. Po 7 valandų virinimo ir visiško atšaldymo susidariusios ochros spalvos nuosėdos nufiltruojamos per frito stiklo filtrą, perplaunamos eteriu ir gryninamos sparčiąja chromatografija (užpildas: silikagelis; supusiausvirinimo tirpiklis: heptanas; eliuentas: dichlormetanas /heptanas, 50/50). Išgarinus tirpiklį, gaunami geltoni milteliai, kurie nuspalvinami perkristalinant iš dichlormetano, duoda 2,34 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-metilfenil)-nafto[2,3-d]oksazolo geltonos spalvos kristalų pavidalu.

15

Išeiiga : 34 %

Lydymosi temperatūra: 212 °C

Rf: 0,50 (CH₂Cl₂/heptanas, 80/20)

20

MS (I.E.): m/z 289 (M+.)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,30 (m, 1H, H-6')

8,27 (m, 2H, H-5, H-8)

7,81 (m, 2H, H-6, H-7)

25

7,47 (m, 1H, H-4')

7,37 (m, 2H, H-3', H-5')

2,84 (s, 3H, CH₃)¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

179,05, 173,50 (2C, C-4, C-9)

30

140,81 (1C, C-2')

	134,77 (2C, C-6, C-7)
	133,50 (1C, C-3')
	132,50 (1C, C-4')
	130,80 (1C, C-6')
5	127,91 127,49 (2C, C-5, C-8)
	125,60 (1C, C-5')
	123,45 (1C, C-1')
	22,50 (1C, CH ₃)
	IR (KBr): ν (cm ⁻¹)
10	1668, 1678 (C = O).

7 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(3-metilfenil)-nafto[2,3-d]oksazolas

15

Į tirpalą, susidedantį iš 5 g (24 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno 70-tyje ml dioksano, supilama saugant nuo šviesos 32,00 ml (240 mmol) 3-metilbenzoinės rūgšties chlorido; po 5 minučių maišymo įpilama 0,50 ml koncentruotos sieros rūgšties. Po 45 minučių virinimo ir visiškai atšaldžius, įpilama 200 ml eterio ir susidariusios nuosėdos nufiltruojamos. Raudonos spalvos filtratas nugarinamas iki sausumo, liekana ištirpinama dichlormetane, keletą kartų plaunama vandeniu, džiovinama ir gryninama sparčiąja chromatografija (užpildas: silikagelis; supusiausvirinimo tirpiklis: heptanas; eliuentas: dichlormetanas /heptanas, 50/50). Išgarinus tirpiklį, gaunami geltoni milteliai, kurie nuspalvinami perkristalinant iš dichlormetano, duoda 3 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(3-metilfenil)-nafto[2,3-d]oksazolo geltonos spalvos kristalų pavidalu.

Išeiiga : 43 %

30 Lydymosi temperatūra: 255 °C

	Rf: 0,43 (CH ₂ Cl ₂ /heptanas, 80/20)
	MS (I.E.): m/z 289 (M+.)
	¹ H-BMR (CDCl ₃): δ (m.d.)
	8,26 (m, 2H, H-5, H-8)
5	8,17 (s, 1H, H-2')
	8,13 (m, 1H, H-5')
	7,82 (m, 2H, H-6, H-7)
	7,43 (m, 1H, H-4', H-6')
	2,48 (s, 3H, CH ₃)
10	¹³ C-BMR (CDCl ₃): δ (m.d.)
	179,13, 173,72 (2C, C-4, C-9)
	166,95 (1C, C-2)
	150,65, 144,17 (2C, C-3a, C-9a)
	139,62 (1C, C-3')
15	134,81, 134,77, 134,32 (3C, C-2', C-6, C-7)
	132,86, 132,55 (2C, C-4a, C-8a)
	129,54, 129,26 (2C, C-4', C-5')
	127,91, 127,49 (2C, C-5, C-8)
	125,86 (1C, C-6')
20	125,44 (1C, C-1')
	21,71 (1C, CH ₃)
	IR (KBr): ν (cm ⁻¹)
	1693, 1678 (C = O).
25	<u>8 pavyzdys</u>

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(4-metoksifenil)-nafto[2,3-d]oksazolas

| tirpalą, susidedantį iš 5 g (24 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-
30 dioksonaftaleno 80-tyje ml dichlormetano, supilama saugant nuo šviesos

kambario temperatūroje 16,00 ml (120 mmol) 4-metoksibenzoinės rūgšties chlorido; po to - 0,003 ml koncentruotos sieros rūgšties. Po 3 valandų virinimo reakcijos mišinys nugarinamas iki sausumo; gauta juodos spalvos alyvos pavidalo liekana ištirpinama 300 ml dichlormetano, plaunama 10 N natrio hidroksido tirpalu, po to vandeniui, ir galiausiai džiovinama kalcio chloridu. Produktas gryninamas sparčiąja chromatografija (užpildas: 6-35 mm silikagelis; supusiusvirinimo tirpiklis: heptanas; eliuentas: dichlormetanas /heptanas, 60/40), gaunama 4,1 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(4-metoksifenil)-nafto[2,3-d]oksazolo geltonai-oranžinių kristalų pavidalu, kurie buvo perkristalinti ir nuspalvinti su aktyvuotąja anglimi.

Išeiga : 56 %

Lydimosi temperatūra: > 260 °C

Rf: 0,44 (CH₂Cl₂/etanolis, 99/1)

MS (I.E.): m/z 305 (M+.)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,28 (dd, 2H, H-5, H-8, J_{H5-H6} = J_{H7-H8} = 8,85 Hz, J_{H6-H8} = 1,73)

8,24 (d, 2H, H-2', H-6', J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 8,60 Hz)

7,80 (m, 2H, H-6, H-7)

7,05 (d, 2H, H-3', H-5', J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 8,60 Hz)

3,92 (s, 3H, CH₃)

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

1750, 1680 (C = O).

9 pavyzdys

2-(2-Chlorfenil)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]oksazolas

I tirpalą, susidedantį iš 5 g (24 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno 60-tyje ml dioksano, supilama saugant nuo šviesos 15,3 ml

(120 mmol) 2-chlorbenzoinės rūgšties chlorido; po 5 minučių maišymo pridedama 0,05 ml koncentruotos sieros rūgšties. Po 4 valandų virinimo dioksanas nugarinamas sumažintame slėgyje, o gautos nuosėdos ištirpinamos 200 ml dichlormetano. Į šį tirpalą įpilama 100 ml atšaldyto 10 N natrio

5 hidroksido tirpalo. Mišinys maišomas 2 valandas. Organinė fazė išekstrahuojama, keletą kartų perplaunama vandeniu, ir galiausiai džiovinama kalcio chloridu. Išgarinus tirpiklį, gauta kieta liekana gryninama vidutinio slėgio kolonėlėje (užpildas: silikagelis; eliuentas: dichlormetanas /heptanas, 40/60). Gautas produktas, perkristalints iš heptano/dichlormetano mišinio (1/1)

10 naudojant nuspalvinimo priemonę, duoda 5 g 2-(2-chlorfenil)-4,9-dihidro-4,9-diookso-nafto[2,3-d]oksazolo šviesiai geltonų kristalų pavidalu.

Išeiga : 67 %

Lydimosi temperatūra: 216 °C

15 Rf: 0,44 (CH₂Cl₂/heptanas, 80/20))

MS (I.E.): m/z 311 (M+.)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,26 (m, 3H, H-5, H-8, H-6')

7,82 (m, 2H, H-6, H-7)

20 7,53 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')

¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

134,99, 134,87 (3C, C-2', C-6, C-7)

133,78, 132,84, 132,18 (4C, C-3', C-4', C-5', C-6')

132,38, 132,04 (2C, C-4a, C-8a)

25 128,04 127,63 (2C, C-5, C-8)

124,80 (1C, C-1')

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

1691, 1674 (C = O).

10 pavyzdys

2-(4-Chlorfenil)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]oksazolas

5 | tirpalą, susidedantį iš 5 g (24 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno 60-tyje ml dioksano kambario temperatūroje supilama saugant nuo šviesos 15,3 ml (120 mmol) 4-chlorbenzoinės rūgšties chlorido ir 0,5 ml koncentruotos sieros rūgšties. Po 4 valandų virinimo dioksaną nugarinamas iki sausumo, o gautos nuosėdos ištirpinamos 200 ml dichlormetano ir

10 | neutralizuojamos 100 ml atšaldyto 10 N natrio hidroksido tirpalu. Mišinys maišomas 2 valandas. Po to organinė fazė 3 kartus perplaunama vandeniu ir išdžiovinama kalcio chloridu. Taip gauti raudonos spalvos milteliai gryninami sparčiąja chromatografija (užpildas: silikagelis; supusiausvirinimo tirpiklis: heptanas; eliuentas: dichlormetanas /heptanas, 70/30). Išgarinus tirpiklį,

15 | nuspalvinus ir perkristalinus iš dichlormetano, gauti geltonos spalvos kristalai duoda 2,5 g produkto 2-(4-chlorfenil)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]oksazolo.

Išeiiga : 34 %

20 | Lydymosi temperatūra: > 260 °C

Rf: 0,40 (CH₂Cl₂/heptanas, 80/20)

MS (I.E.): m/z 309, 311 (M+.)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,28 (m, 4H, H-5, H-8, H-2', H-6')

25 | 7,82 (m, 2H, H-6, H-7)

7,55 (d, 2H, H-3', H-5', J_{H2'-H3} = J_{H5'-H6'} = 8,34 Hz)

¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

178,55, 173, 21 (2C, C-4, C-9)

165,31 (1C, C-2)

30 | 150,35, 144,03 (2C, C-3a, C-9a)

- 139,55 (1C, C-4')
 134,48, 134,43 (2C, C-6, C-7)
 132,38, 132,04 (2C, C-4a, C-8a)
 129,65, 129,49 (4C, 2-C', C-3', C-5', C-6')
 5 127,55, 127,09 (2C, C-5, C-8)
 123,63 (1C, C-1')
 IR (KBr): ν (cm⁻¹)
 1695, 1675 (C = O).

10 11 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-dioksa-2-(2-tienil)-nafto[2,3-d]oksazolas

Į tirpalą, susidedantį iš 5 g (24 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-
 15 dioksonaftaleno 50-tyje ml dichlormetano, supilama saugant nuo šviesos
 kambario temperatūroje 12,9 ml (120 mmol) 2-tenoilkarboksichlorido, po to 3 μ l
 koncentruotos sieros rūgšties. Po 21 valandos virinimo reakcijos mišinys
 nugarinamas iki sausumo, o gauta juodos spalvos alyvos pavidalo liekana
 ištirpinama 100 ml dichlormetano ir plaunama 10 N natrio hidroksido tirpalu, po
 20 to vandeniu, ir galiausiai džiovinama kalcio chloridu. Produktas gryninamas
 sparčiąja chromatografija (6-35 μ m silikagelis; supusiausvirinimo tirpiklis:
 heptanas; eliuentas: dichlormetanas /heptanas, 60/40), gaunama 5,3 g 4,9-
 dihidro-4,9-dioksa-2-(2-tienil)-nafto[2,3-d]oksazolo geltonai-oranžinių kristalų
 pavidalu, kurie buvo perkristalinti ir nuspalvinti su aktyvuotąja anglimi.

25

Išeiga : 78 %

Lydymosi temperatūra: > 260 °C

Rf: 0,41 (CH₂Cl₂/etanolis, 99/1))

MS (I.E.): m/z 281 (M+.)

30

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,22 (dd, 2H, H-5, H-8, $J_{H5-H6} = 8,85$ Hz, $J_{H5-H7} = 1,73$ Hz)

8,06 (dd, 1H, H-5', $J_{H5'-H4'} = 3,49$ Hz, $J_{H5'-H3'} = 1,00$ Hz)

7,83 (m, 2H, H-6, H-7)

7,73 (dd, 1H, H-3', $J_{H3'-H4'} = 4,88$ Hz, $J_{H3'-H5'} = 1,00$ Hz)

5 7,27 (dd, 1H, H-4', $J_{H4'-H3'} = 4,88$ Hz, $J_{H4'-H5'} = 3,49$ Hz)

IR (KBr): ν (cm^{-1})

1687, 1667 (C = O).

12 Pavyzdys

10

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(2-fluorfenil)-nafto[2,3-d]tiazolas

[suspensija, susidedančia iš 5 g (24 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno 80-tyje ml vandens, pridedama 8,4 g (35 mmol) natrio sulfido nonahidrato. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamuju šaldytuvu apie 15 20 minučių, po to pridedama 20 ml vandeninio tirpalo, turinčio 2,0 g natrio sulfido. Kai tirpalo spalva visiškai pasikeičia į mėlyną, paeiliui sudedama 1,95 ml (24 mmol) 2-fluorbenzaldehido ir 6,36 ml ledinės acto rūgšties. Po 1 valandos virinimo gaunamas juodos spalvos pusiau aliejingas produktas, kuris 20 nufiltruojamas, džiovinamas ir gryninamas sparčiąja chromatografija (užpildas: silikagelis; supusiausvirinimo tirpiklis: heptanas; eliuentas: dichlormetanas /heptanas, 50/50). Nugarinus tirpiklį, gaunami žalsvos spalvos kristalai, kurie keletą kartų perplaujami etanoliumi ir eteriu, tada kristalizuojami iš dichlormetano ir nuspalvinami, duoda 2,0 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-fluorfenil)-nafto[2,3- 25 d]tiazolo geltonų kristalų pavidalu.

Išeiga: 27 %

Lydymosi temperatūra: > 260 °C

Rf: 0,60 (CH_2Cl_2)

30

MS (I.E.): m/z 309 (M+.)

^1H -BMR (CDCl_3): δ (m.d.)

8,62 (m, 1H, H-6')

8,30, 8,21 (2dd, 2H, H-5, H-8, $J_{\text{H5-H6}} = J_{\text{H7-H8}} = 8,85$ Hz, $J_{\text{H6-H8}} = 1,73$ Hz)

7,81 (m, 2H, H-6, H-7)

5 7,56 (m, 1H, H-4')

7,29 (m, 2H, H-3', H-5')

^{13}C -BMR (CDCl_3): δ (m.d.)

179,17 (2C, C-4, C-9)

169,20 (1C, C-2')

10 153,47 (1C, C-2)

134,43, 134,09 (2C, C-6, C-7)

133,70, 133,56 (2C, C-4a, C-8a)

130,02 (1C, C-6')

127,86, 126,97 (2C, C-5, C-8)

15 124,99 (1C, C-4')

120,00 (1C, C-5')

116,48, 115,90 (2C, C-1', C-3')

IR (KBr): ν (cm^{-1})

1683, 1661 (C = O).

20

13 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(3-fluorfenil)-nafto[2,3-d]tiazolas

25 Į tirpalą, susidedantį iš 5,0 g (24 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno 50-tyje ml vandens, supilamas tirpalas, kuris turi 8,4 g (35 mmol) natrio sulfido nonahidrato 50-tyje ml vandens. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu apie 20 minučių. Kai reakcijos turinys tampa mėlynu, paeiliui sudedama 2,50 ml (24 mmol) 3-fluorbenzaldehido ir
30 6,36 ml ledinės acto rūgšties. Dar taip pat virinama 2 valandas, gautas

produktas nufiltruojamas, ištirpinamas dichlormetane, plaunamas distiliuotu vandeniu, džiovinamas kalcio chloridu, filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Gautas tamsiai žalios spalvos produktas gryninamas sparčiąja chromatografija (užpildas: silikagelis; supusiausvirinimo tirpiklis: heptanas; eliuentas: dichlormetanas/metanolis, 99/1). Nugarinus tirpiklį, gaunama kieta medžiaga, kuri perplaunama metanoliu, etanoliu ir eteriu, tada kristalizuojami iš dichlormetano ir nuspalvinami, duoda 4,0 g 4,9-dihidro-4,9-diookso-2-(3-fluorfenil)nafto[2,3-d]tiazolo geltonų kristalų pavidalu.

10 Išeiga: 54 %

Lydimosi temperatūra: > 260 °C

Rf: 0,56 (CH₂Cl₂)

MS (I.E.): m/z 309 (M+.)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

15 8,37, 8,25 (2dd, 2H, H-5, H-8, J_{H5-H6} = J_{H7-H8} = 8,85 Hz, J_{H6-H8} = J_{H5-H7} = 1,73 Hz)

7,95 (m, 2H, H-2', H-6')

7,84 (m, 2H, H-6, H-7)

7,55 (m, 1H, H-5')

20 7,25 (m, 1H, H-4')

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

1676, 1661 (C = O).

14 pavyzdys

25

4,9-Dihidro-4,9-diookso-2-(4-fluorfenil)-nafto[2,3-d]tiazolas

Į tirpalą, susidedantį iš 5,0 g (24 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno 130-tyje ml vandens, pridedama 8,4 g (35 mmol) natrio sulfido nonahidrato. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu apie 20

30

minučių, po to pridedama 50 ml vandeninio tirpalo, turinčio 1,0 g natrio sulfato. Reakcijos tirpalo spalva pasikeičia į visiškai mėlyną. Paeiliui sudedama 2,60 ml (24 mmol) 4-fluorbenzaldehido ir 6,36 ml ledinės acto rūgšties. Dar taip pat pavirinama 1 valandą, gautas žalsvas produktas nufiltruojamas, džiovinamas ir gryninamas sparčiąja chromatografija (užpildas: silikagelis; supusiausvirinimo tirpiklis: heptanas; eliuentas: dichlormetanas/heptanas, 60/40). Nugarinus tirpiklį, gaunami geltonos spalvos kristalai, kurie paeiliui perplaunami izopropanoliu ir eteriu, tada nuspalvinami ir kristalizuojami iš dichlormetano, duoda 2,0 g 4,9-dihidro-4,9-dioksa-2-(4-fluorfenil)-nafto[2,3-d]tiazolo geltonų kristalų pavidalu.

Išeiiga: 27 %

Lydymosi temperatūra: > 260 °C

Rf: 0,51 (CH₂Cl₂/heptanas, 90/10)

15 MS (I.E.): m/z 309 (M+.)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,30, 8,21 (2dd, 2H, H-5, H-8, J_{H5-H6} = J_{H8-H7} = 8,85 Hz, J_{H5-H7} = J_{H8-H6} = 1,73 Hz)

8,12 (m, 2H, H-2', H-6')

20 7,83 (m, 2H, H-6, H-7)

7,22 (m, 2H, H-3', H-5')

¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

179,17 (2C, C-4, C-9)

165,21 (1C, C-4')

25 134,46, 134,04 (2C, C-6, C-7)

132,78, 132,43 (2C, C-4a, C-8a)

130,08, 129,96 (2C, C-2', C-6')

127,88, 126,98 (2C, C-5, C-8)

116,74, 116,42 (2C, C-3', C-5')

30 IR (KBr): ν (cm⁻¹)

1678, 1659 (C = O).

15 pavyzdys

5 2-(2,4-Difluorfenil)-4,9-dihidro-4,9,4,9-dioks-nafto[2,3-d]tiazolas

Į tirpalą, susidedantį iš 5,0 g (24,15 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno 150-tyje ml vandens, pridedama 150 ml vandeninio tirpalo, turinčio 29,0 g (120,00 mmol) natrio sulfido nonahidrato. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamuju šaldytuvu apie 20 minučių. Reakcijos tirpalo spalva pasikeičia į visiškai mėlyną; paeiliui sudedama 2,0 ml (18,00 mmol) 2,4-difluorbenzaldehido ir 6,3 ml ledinės acto rūgšties. Dar taip pat pavirinama 3 valandas, gautas produktas nufiltruojamas, plaunamas distiliuotame vandenyje, džiovinamas ir gryninamas silikageliu; eliuentas: dichlormetanas. Nugarinus tirpiklį, gaunami geltonos spalvos kristalai, kurie perkristalizuojami iš dichlormetano ir nuspalvinami aktyvuota angimi, duoda 3,9 g 2-(2,4-difluorfenil-4,9-dihidro-4,9-dioks-nafto[2,3-d]tiazolo.

Išeiga: 97 %

20 Lydymosi temperatūra: > 260 °C

Rf: 0,40 (CH₂Cl₂)

MS (I.E.): m/z 327 (M+.)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,55 (m, 1H, H-3')

25 8,28, 8,24 (2dd, 2H, H-5, H-8, J_{H5-H6} = J_{H7-H8} = 8,85 Hz, J_{H5-H7} = J_{H6-H8} = 1,73 Hz)

7,84 (m, 2H, H-6, H-7)

7,10 (m, 2H, H-5', H-6')

¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

30 178,88, 177,93 (2C, C-4, C-9)

163,45 (1C, C-2)
 134,87, 134,52 (2C, C-6, C-7)
 133,44, 133,10, 131,61 (4C, C-3a, C-4a, C-8a, C-9a)
 127,95, 127,18 (2C, C-5, C-8)
 5 123,45 (1C, C-1')
 113,53, 113,21 (2C, C-2', C-4')
 105,56, 105,18, 104,79 (3C, C-3', C-5', C-6')
 IR (KBr): ν (cm⁻¹)
 1681, 1658 (C = O).

10

16 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(3-piridil)-nafto[2,3-d]tiazolas

15 Į suspensiją, sudarytą iš 10,00 g (48,2 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno 100-te ml vandens, pridedama 13,88 g (74,5 mmol) natrio sulfido nonahidrato. Reakcijos mišinys palaipsniui užvirinamas su grįžtamuoju šaldytuvu, keičia spalvą į mėlyną nuo 60 °C. Papildomai pridedama 4,00g (16,7 mmol) natrio sulfido koncentruoto vandeninio tirpalo
 20 tam, kad tirpalo spalva visiškai pasikeistų; po to paeiliui sudedama 6,0 ml (60,6 mmol) 3-piridinkarboksanilido ir 10 ml ledinės acto rūgšties. Dar taip pat pavirinama 2 valandas, visiškai atšaldoma ir pridedama 300 ml etanolio. Gautos nuosėdos nufiltruojamos. Filtratas nugarinamas iki sausumo, liekana ištirpinama dichlormetane, keletą kartų perplaunama eteriu, po to vandeniui, 25 džiovinama ir gryninama vidutinio slėgio kolonėlėje (užpildas: silikagelis; supusiausvirinimo tirpiklis: heptanas; eliuentas: dichlormetanas/metanolis, nuo 100/0 iki 99/1). Nugarinus tirpiklį gaunami geltonos spalvos kristalai, kurie perplaunami etanoliumi, po to nuspalvinami ir perkristalizuojami iš dichlormetano, duoda 1,00 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(3-piridil)-nafto[2,3-d]tiazolo geltonų
 30 kristalų pavidalu.

Išseiga: 7 %

Lydymosi temperatūra: 256 °C

Rf: 0,50 (CH₂Cl₂/metanolis, 98/2)

5 MS (I.E.): m/z 292 (M+.)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

9,33 (d, 1H, H-2', J = 1,83 Hz)

8,80 (d, 1H, H-6', J_{H5'-H6'} = 3,36 Hz)

8,49 (d, 1H, H-4', J_{H4'-H5'} = 7,93 Hz)

10 8,36, 8,26 (2dd, 2H, H-5, H-8, J_{H5-H6} = J_{H7-H8} = 8,85 Hz, J_{H5-H7} = J_{H6-H8} = 1,73 Hz)

7,84 (m, 2H, H-6, H-7)

7,50 (dd, 1H, H-5', J_{H4'-H5'} = 7,93 Hz, J_{H5'-H6'} = 3,36 Hz)

¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

15 178,13, 177,78 (2C, C-4, C-9)

177,67 (1C, C-2)

155,18 (1C, C-3a)

152,87, 148,58 (2C, C-2', C-6')

142,18 (1C, C-9a)

20 134,77, 134,31 (2C, C-6, C-7)

134,18 (1C, C-4')

132,74, 132,01 (2C, C-4a, C-8a)

128,36 (1C, C-3')

128,04, 127,16 (2C, C-5, C-8)

25 124,56 (1C, C-5')

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

1680, 1660 (C = O).

17 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(4-piridil)-nafto[2,3-d]tiazolo sulfatas

5 | suspensija, sudaryta iš 500 mg (1,71 mmol) 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(4-piridil)-nafto[2,3-d]tiazolo 60-tyje ml metanolio, pridedamas tirpalas, sudarytas iš 0,18 ml (1,74 mmol) 98 % sieros rūgšties 60-tyje ml metanolio. Pavirinus 1 valandą su grįžtamuju šaldytuvu ir pilnai atšaldžius, gaunamos geltonos nuosėdos, kurios nufiltruojamos, keletą kartų perplaunamos etilo eteriu ir
10 išdžiovinamos. Tokiu būdu gaunama 500 mg 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(4-piridil)-nafto[2,3-d]tiazolo sulfato geltonų kristalų pavidalu.

Išeiga: 75 %

Lydimosi temperatūra: > 260 °C

15 Rf: 0,50 (CH₂Cl₂/metanolis, 96/4)

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

nuo 3100 ir 2725 (NH⁺); 1686, 1668 (C = O).

18 pavyzdys

20

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(3-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas

| 6,0 g (29 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno pridedama ką tik paruošto 34,8 g (145 mmol) natrio sulfido nonahidrato tirpalo
25 100-te ml vandens. Reakcijos mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 20 minučių, kol pasirodo mėlyna spalva; po to paeiliui sudedama 2,5 ml (29 mmol) 3-furaldehido ir 7,6 ml (133 mmol) ledinės acto rūgšties. Po to maišoma 2 valandas 50 °C temperatūroje ir 1 valandą 40 minučių kambario temperatūroje; gaunamos tamsiai geltonos spalvos nuosėdos, kurios
30 nufiltruojamos ir 2 kartus perplaunamos su 500 ml vandens. Tokiu būdu

gaunama 7,0 g kristalinės medžiagos, kuri ištirpinama 500 ml dichlormetano, plaunama tris kartus su 750 ml vandens, po to džiovinama kalcio chloridu ir filtruojama. Nugarinus dichlormetaną sumažintame slėgyje, gaunami oranžinės spalvos kristalai, kurie gryninami filtruojant per silikagelį
 5 (dichlormetanas/heptanas, 80/20), gaunant 3,5 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(3-furil)-nafto[2,3-d]tiazolo geltonų kristalų pavidalu, kurie perkristalinami iš etilo acetato, prieš tai pašalinant spalvą aktyvuota anglimi.

Išeiga: 43 %

10 Lydimosi temperatūra: 245 °C

Rf: 0,58 (CH₂Cl₂)

MS (I.E.): m/z 281 (M+.)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,34 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} = J_{H7-H8} = 8,85 Hz, J_{H5-H7} = J_{H6-H8} =
 15 1,73 Hz)

8,28 (dd, 1H, H-2', J_{H2'-H5'} = 1,50 Hz, J_{H2'-H4'} = 0,90 Hz)

8,23 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} = J_{H7-H8} = 8,85 Hz, J_{H5-H7} = J_{H6-H8} =
 1,73 Hz)

7,81 (m, 2H, H-6, H-7)

20 7,56 (t, 1H, H-5', J_{H2'-H5'} = 1,50 Hz)

6,98 (dd, 1H, H-4', J_{H2'-H4'} = 0,90 Hz, J_{H4'-H5'} = 1,80 Hz)

¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

178,28, 177,83 (2C, C-4, C-9)

167,28 (1C, C-2)

25 155,05 (1C, C-3a)

144,77, 143,90 (2C, C-2', C-5')

140,77 (1C, C-9a)

134,39, 134,06 (2C, C-6, C-7)

133,04, 132,63, (2C, C-4a, C-8a)

30 127,86, 126,90 (2C, C-5, C-8)

120,80 (1C, C-3')

109,19 (1C, C-4')

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

1678, 1656 (C = O).

5

19 pavyzdys

2-(5-Chlorfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]tiazolas

10 | tirpalą, sudarytą iš 1,78 g (6,3 mmol) 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-
nafto[2,3-d]tiazolo 600-tuose ml chloroformo, 0 °C temperatūroje 2 minutes
burbuliuojamas dujinis chloras. Reakcijos mišinys maišomas apie 10 minučių,
kol gaunamas šviesiai geltonos spalvos tirpalas. Chloro perteklius pašalinamas
leidžiant argono srovę. Tirpiklį išgarinus sumažintame slėgyje gaunamas kietas
15 produktas, kuris gryninamas sparčiąja chromatografija (užpildas: 6-35 μ m
silikagelis; supusiausvirinimo tirpiklis: heptanas; eliuentas:
dichlormetanas/heptanas, 50/50) duoda 0,43 g šviesiai geltonų kristalų.
Perfiltravus per silikagelį, perkristalinus ir išvalius aktyvuota anglimi, gaunama
0,40 g 2-(5-chlorfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]tiazolo geltonų
20 kristalų pavidalu.

Išeiga: 20 %

Lydimosi temperatūra: 257,7 °C

Rf: 0,42 (CH₂Cl₂)

25 MS (I.E.): m/z 315 (M+.)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,33 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} = 8,85 Hz, J_{H5-H7} = 1,73 Hz)

8,23 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} = 8,85 Hz, J_{H5-H7} = 1,73 Hz)

7,81 (m, 2H, H-6, H-7)

	7,43 (d, 1H, H-3', $J_{H3'-H4'} = 3,58$ Hz)
	6,45 (d, 1H, H-4', $J_{H3'-H4'} = 3,58$ Hz)
	^{13}C -BMR (CDCl_3): δ (m.d.)
	178,10, 177,92 (2C, C-4, C-9)
5	163,94 (1C, C-2)
	141,10 (1C, C-2')
	140,78 (1C, C-3a)
	139,58 (1C, C-9a)
	134,40, 134,17 (2C, C-6, C-7)
10	133,10, 132,68, (2C, C-4a, C-8a)
	127,86, 126,95 (2C, C-5, C-8)
	115,65 (1C, C-3')
	113,34 (1C, C-4')
	IR (KBr): ν (cm^{-1})
15	1678, 1652 (C = O).

20 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(2-tienil)-nafto[2,3-d]tiazolas

20

Į 4,00 g (19 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno pridedama ką tik paruošto 22,80 g (95 mmol) natrio sulfido nonahidrato tirpalo 150-tyje ml vandens. Reakcijos rnišinys šildomas 80 °C temperatūroje 20minučių, kol gaunama mėlyna spalva; po to paeiliui sudedama 1,8 ml (19 mmol) 2-tiofeno karboksialdehido ir 5,0 ml (87 mmol) ledinės acto rūgšties. Po 2 valandų maišymo gaunamos tamsiai kaštoninės spalvos nuosėdos, kurios nufiltruojamos, po to ištirpinamos 350 ml dichlormetano. Organinė fazė 3 kartus plaunama su 150 ml vandens, džiovinama kalcio chloridu, o po to nufiltruojama. Dichlormetaną nugarinus sumažintame slėgyje, gaunama oranžinės spalvos kieta medžiaga, kuri nuspalvinama su aktyvuota anglimi ir

30

perkristalinus iš dichlormetano, duoda 2,71 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-tienil)-nafto[2,3-d]tiazolo raudonai-oranžinių kristalų pavidalu.

Išeiga: 48 %

- 5 Lydymosi temperatūra: > 260 °C
 Rf: 0,58 (CH₂Cl₂)
 MS (I.E.): m/z 297 (M+.)
¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)
 8,32 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} = J_{H7-H8} = 8,85 Hz, J_{H5-H7} = J_{H6-H8} =
 10 1,73 Hz)
 8,21 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} = J_{H7-H8} = 8,85 Hz, J_{H5-H7} = J_{H6-H8} =
 1,73 Hz)
 7,82 (m, 3H, H-6, H-7, H-5')
 7,62 (dd, 1H, H-3', J_{H3'-H4'} = 4,88 Hz, J_{H3'-H5'} = 1,00 Hz)
 15 7,18 (dd, 1H, H-4', J_{H3'-H4'} = 4,88 Hz, J_{H4'-H5'} = 3,49 Hz)
¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)
 178,32, 177,92 (2C, C-4, C-9)
 169,34 (1C, C-2)
 155,14 (1C, C-3a)
 20 135,50 (1C, C-9a)
 134,37, 134,02 (2C, C-6, C-7)
 132,78, 132,43, (2C, C-4a, C-8a)
 130,19 (1C, C-4')
 128,50 (1C, C-3')
 25 127,84, 127,61 (2C, C-5, C-8)
 126,86 (1C, C-5')
 IR (KBr): ν (cm⁻¹)
 1676, 1654 (C = O).

21 Pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(3-tienil)-nafto[2,3-d]tiazolas

5 | 4,00 g (19 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno
 pridedama ką tik paruošto 22,80 g (95 mmol) natrio sulfido nonahidrato tirpalo
 90-tyje ml vandens. Reakcijos mišinys šildomas 90 °C temperatūroje 20
 minučių, kol gaunama mėlyna spalva; po to paeiliui sudedama 1,8 ml (19
 mmol) 3-tiofeno karboksialdehido ir 5,0 ml (87 mmol) ledinės acto rūgšties. Po
 10 2 valandų maišymo 90 °C temperatūroje gaunamos geltonai-žalsvos spalvos
 nuosėdos, kurios nufiltruojamos, po to plaunamos 3 kartus su 400 ml vandens.
 Kristalai ištirpinami 200 ml izopropanolio, 1 valandą maišomi kambario
 temperatūroje, po to filtruojami, džiovinami ir perkristalinami iš dichlormetano,
 paveikiami aktyvuota anglimi, duoda 4,0 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(3-tienil)-
 15 nafto[2,3-d]tiazolo geltonos ochros kristalų pavidalu.

Išeiga: 70 %

Lydymosi temperatūra: 258 °C

Rf: 0,55 (CH₂Cl₂/metanolis, 95,5/0,5)

20 MS (I.E.): m/z 297 (M+.)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,37 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 8,85 Hz, J_{H5-H7} arba J_{H6-H8}
 = 1,73 Hz)

8,23 (m, 2H, H-5 arba H-8, H-2')

25 7,81 (m, 2H, H-6, H-7)

7,71 (d, 1H, H-5', J_{H4'-H5'} = 4,88 Hz)

7,48 (dd, 1H, H-4', J_{H4'-H5'} = 4,88 Hz, J_{H2'-H4'} = 2,99 Hz)

¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

178,32, 177,92 (2C, C-4, C-9)

169,34 (1C, C-2)
 155,14 (1C, C-3a)
 140,69 (1C, C-9a)
 134,36, 134,04 (2C, C-6, C-7)
 5 133,09, 132,71 (2C, C-4a, C-8a)
 128,23 (1C, C-4')
 127,84 (1C, C-5')
 127,61, 126,89, 126,59 (3C, C-5, C-8, C-2')
 IR (KBr): ν (cm⁻¹)
 10 1674, 1655 (C = O).

22 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-fenilamino-nafto[2,3-d]tiazolas

15 | tirpalą, sudarytą iš 200 mg (0,8 mmol) 2-chlor-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolo 100-te ml etanolio, 80 °C temperatūroje pridedama 730 μ m (8 mmol) anilino. Reakcijos mišinys šildomas su grįžtamuoju šaldytuvu iki užvirimo 3,5 valandos; atšaldžius, gautos raudonos nuosėdos
 20 nufiltruojamos, po to gryninamos silikageliu (užpildas: 6-35 μ m silikagelis; eliuentas: dichlormetanas/heptanas, nuo 20/80 iki 100/0, po to dichlormetanas/etilo acetatas, nuo 99,5/0,5 iki 0/100). Švarios frakcijos sujungiamos, po to perfiltruojamos per mikroporas; tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, gaunama 196 mg 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-fenilamino-
 25 nafto[2,3-d]tiazolo raudonų kristalų pavidalu.

Išeiga: 80 %

Lydimosi temperatūra: > 260 °C

Rf: 0,44 (CH₂Cl₂/etilo acetatas, 90/10)

30 MS (I.E.): m/z 306 (M+.)

^1H -BMR (DMSO d_6): δ (m.d.)

11,34 (s, 1H, NH)

8,09 (m, 2H, H-5, H-8)

7,86 (m, 2H, H-6, H-7)

5 7,70 (m, 2H, H-2', H-6')

7,44 (m, 2H, H-3', H-5')

7,14 (m, 1H, H-4')

^{13}C -BMR (DMSO d_6): δ (m.d.)

178,04, 177,31 (2C, C-4, C-9)

10 167,72 (1C, C-2)

154,61 (1C, C-3a)

145,95 (1C, C-9a)

139,49 (1C, C-1')

134,02, 133,93 (2C, C-6, C-7)

15 132,79, 132,06 (2C, C-4a, C-8a)

129,36 (2C, C-3', C-5')

126,76, 125,73 (2C, C-5, C-8)

123,68 (1C, C-4')

118,60 (2C, C-2', C-6')

20 IR (KBr): ν (cm^{-1})

3228 (NH); 1677, 1632 (C = O).

23 ir 24 pavyzdžiai

25 4,9-Dihidro-4,9-diokso-8-metoši-2-fenil-nafto[2,3-d]tiazolas

ir

4,9-Dihidro-4,9-diokso-5-metosi-2-fenil-nafto[2,3-d]tiazolas

Tarpinių junginių sintezė

1,4-Dihidro-1,4-diokso-5-metoksinaftalenas

I tirpalą, susidedantį iš 26,45 g (0,147 mol) 1,4-dihidro-1,4-diokso-5-hidroksinaftaleno 1300-se ml dichlormetano, sulašinama 39 ml (0,302 mol) 5 jodmetano, o po to 73,50 g sidabro oksido. Reakcijos mišinys maišomas 72 valanadas, o po to filtruojamas. Filtratas džiovinamas kalcio chloridu ir nudistiliuojamas sumažintame slėgyje. Gaunama 28,50 g oranžinių kristalų, kurie gryninami silikageliu (užpildas: 40-60 mm silikagelis; eliuentas: heptanas/etilo acetatas, nuo 70/30 iki 0/100), gaunama 23,80 g 1,4-dihidro-1,4-10 diokso-5-metoksinaftaleno.

Išeiga: 86 %

Lydimosi temperatūra: 188 °C

Rf: 0,50 (etilo acetatas/heptanas, 50/50)

15 $^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): δ (m.d.)

7,72 (m, 2H, H-6, H-8)

7,32 (dd, 1H, H-7, $J_{\text{H6-H7}} = J_{\text{H7-H8}} = 7,63$ Hz)

6,88 (m, 2H, H-2, H-3)

4,01 (s, 3H, OCH_3).

20

2,3-Dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metoksinaftalenas

I tirpalą, susideantį iš 3,5 g (18,6 mmol) 1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metoksinaftaleno 135-se ml chloroformo, sudedama 3,05 g (37,2 mmol) natrio 25 acetato ir 3 ml (58,4 mmol) bromo. Reakcijos mišinys maišomas 48 valanadas. Susidariusios acetato druskos nufiltruojamos. Filtratas plaunamas distiliuotu vandeniu, džiovinamas kalcio chloridu, o po to nudistiliuojamas sumažintame slėgyje, duoda 7,3 g 1,4-dihidro-1,4-diokso-2,3-dibrom-5-metoksinaftaleno oranžinių kristalų pavidalu.

30

Išeiga: 100 %

Lydimosi temperatūra: 190 °C

¹H-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)

7,80 (dd, 1H, H-8, J_{H7-H8} = 7,85 Hz, J_{H6-H8} = 1,53 Hz)

5 7,73 (dd, 1H, H-7, J_{H6-H7} = 8,34 Hz, J_{H6-H8} = 7,85 Hz)

7,37 (m, 1H, H-6)

3,95 (s, 3H, OCH₃).

2-Amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metoksinaftalenas ir

10 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-8-metoksinaftalenas

Į tirpalą, susidedantį iš 500,0 mg (1,5 mmol) 2,3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metoksinaftaleno 25-se ml tetrahidrofurano, įdedamas lašas amoniako. Reakcijos tirpalas tampa juodos spalvos. Amoniako srovė leidžiama per reakcijos tirpalą 20 °C temperatūroje 2 valandas. Nugarinus tirpiklį, gautas nevalytas produktas gryninamas silikageliu (užpildas: silikagelis; eliuentas: dichlormetanas/heptanas, 80/20), gaunant 347,3 g 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metoksinaftaleno ir 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-8-metoksinaftaleno mišinio.

20

Bendra išeiga: 82 %

2-Amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-8-metoksinaftalenas

25

¹H-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)

7,78 (d, 1H, H-8, J_{H7-H8} = 7,94 Hz)

7,67 (dd, 1H, H-7, J_{H6-H7} = 8,54 Hz, J_{H7-H8} = 7,94 Hz)

7,25 (d, 1H, H-6, J_{H6-H7} = 8,54 Hz)

3,99 (s, 3H, OCH₃)

1,73 (s, 2H, NH₂).

2-Amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metoksinaftalenas

5 ¹H-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)
 7,73 (d, 1H, H-8, J_{H7-H8} = 8,57 Hz)
 7,61 (t, 1H, H-7, J_{H7-H6} = J_{H7-H8} = 8,57 Hz)
 7,34 (d, 1H, H-6, J_{H6-H7} = 8,57 Hz)
 3,97 (s, 3H, OCH₃)
 10 1,73 (s, 2H, NH₂).

4,9-Dihidro-4,9-diokso-8-metoksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas (23
 pavyzdys) ir

15 4,9-Dihidro-4,9-diokso-5-metoksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas (24
 pavyzdys)

I tirpalą, susidedantį iš 93,70 g (389,00 mmol) natrio sulfido nonahidrato 400-se ml vandens, pridedama 18,30 g (64,87 mmol) 2-amino-3-brom-5-metoksi-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno ir 2-amino-5-brom-8-metoksi-1,4-
 20 dihidro-1,4-dioksonaftaleno mišinio (1/1). Reakcijos mišinys šildomas su grįžtamuoju šaldytuvu iki bus gauta mėlyna spalva; paeiliui sulašinama 6,6 ml (64,87 mmol) benzaldehido, o po to 22,3 ml ledinės acto rūgšties. Dar virinama 1 valandą, visiškai atšaldoma, o gautos nuosėdos nufiltruojamos, perplaunamos etanoliu, ir ištirpinamos chloroforme. Organinė fazė plaunama
 25 vandeniu, po to džiovinama kalcio chloridu; išgarinus tirpiklį sumažintame slėgyje, gaunama 16,50 g geltonų kristalų, kurie gryninami sparčiaja chromatografija (užpildas: 40-60 mm silikagelis; eliuentas: dichlormetanas/etilo acetatas, nuo 100/0 iki 97/3), po spalvos šalinimo ir perkristalinimo iš dichlormetano, gaunama 8,90 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-8-metoksi-2-

fenilnafto[2,3-d]tiazolo (23 pavyzdys) ir 4,9-dihidro-4,9-diokso-5-metoksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolo (24 pavyzdys) geltonos spalvos kristalų pavidalu.

4,9-Dihidro-4,9-diokso-8-metoksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas (23 pavyzdys)

5

Išeiga: 42 %

Lydimosi temperatūra: > 260 °C

Rf: 0,55 (CH₂Cl₂/etilo acetatas, 90/10)

10

MS (I.E.): m/z 321 (M+.)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,14 (dd, 2H, H-2', H-6', J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 6,10 Hz, J_{H2'-H4'} = J_{H4'-H6'} = 1,80

Hz)

7,90 (d, 1H, H-5, J_{H5-H6} = 7,63 Hz)

15

7,73 (dd, 1H, H-6, J_{H5-H6} = 7,60 Hz, J_{H6-H7} = 8,50 Hz)

7,52 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')

7,39 (d, 1H, H-7, J_{H6-H7} = 8,50 Hz)

4,06 (s, 3H, OCH₃)

¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

20

177,95 (1C, C-9)

177,58 (1C, C-4)

161,00 (1C, Cketv.)

135,98 (1C, Cketv.)

135,01 (1C, C-6)

25

132,23 (1C, C-4')

129,20 (2C, C-3', C-5')

127,79 (2C, C-2', C-6')

119,78, 119,02 (2C, C-5, C-7)

56,74 (OCH₃)

30

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

1671 (C = O).

4,9-Dihidro-4,9-diokso-5-metoksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas (24
pavyzdys)

5

Išeiga: 11 %

Lydymosi temperatūra: 245 °C

Rf: 0,47 (CH₂Cl₂/etilo acetatas, 98/2)

MS (I.E.): m/z 321 (M+.)

10

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,15 (dd, 2H, H-2', H-6', J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 7,98 Hz, J_{H2'-H4'} = J_{H4'-H6'} = 1,90
Hz)

7,92 (d, 1H, H-8, J_{H7-H8} = 7,60 Hz)

7,73 (t, 1H, H-7, J_{H7-H8'} = J_{H6-H7} = 8,00 Hz)

15

7,53 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')

7,39 (d, 1H, H-6, J_{H6-H7} = 8,00 Hz)

4,03 (s, 3H, OCH₃)

¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

161,50 (1C, C-5)

20

135,50 (1C, Cketv.)

135,08 (1C, C-7)

132,20 (1C, C-4')

129,70 (2C, C-3', C-5')

127,80 (2C, C-2', C-6')

25

119,75 (1C, C-6)

119,02 (1C, C-8)

57,00 (1C, OCH₃)

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

1678, 1651 (C = O).

25 ir 26 pavyzdžiai

4,9-Dihidro-4,9-diokso-7-metoksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas

5

ir

4,9-dihidro-4,9-diokso-6-metoksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas

[tirpalą, susidedantį iš 9,9 g (41,00 mmol) natrio sulfido nonahidrato 27-se ml vandens, pridedama 1,9 g (6,7 mmol) 2-amino-3-brom-6-metoksi-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno ir 3-amino-3-brom-6-metoksi-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno mišinio (1/1). Reakcijos mišinys šildomas 50 °C temperatūroje iki susidarys mėlyna spalva; paeiliui sulašinama 6,685 ml (6,7 mmol) benzaldehido, o po to 2,300 ml ledinės acto rūgšties. Dar šildoma 3 valandas, visiškai atšaldoma, o gauti žalios spalvos kristalai nufiltruojami, perplaunami 15 etanoliu ir ištirpinami 300 ml chloroformo. Organinė fazė plaunama 100 ml vandens, po to džiovinama kalcio chloridu; išgarinus tirpiklį sumažintame slėgyje, gaunama 4,0 g geltonų kristalų, kurie gryninami vidutinio slėgio chromatografijos kolonėlėje (užpildas: 6-35 mm silikagelis, vidinis diametras: 3,0 cm, aukštis: 40 cm, slėgis: 30 bar; eliuentas: heptanas/dichlormetanas, nuo 20 100/0 iki 65/35). Gauti geltonos spalvos kristalai po spalvos šalinimo ir perkristalinimo iš dichlormetano, duoda 0,2 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-metoksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolo (25 pavyzdys) ir 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-metoksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolo (26 pavyzdys).

25

4,9-Dihidro-4,9-diokso-7-metoksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas

(25 pavyzdys)

Išeiiga: 1,5 %

Lydymosi temperatūra: > 260 °C

30

Rf: 0,47 (CH₂Cl₂)

MS (I.E.): m/z 321 (M+.)

¹H-BMR (270 MHz, CDCl₃): δ (m.d.)

8,20 (s, 1H, H-8)

8,15 (dd, 2H, H-2', H-6', J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 7,21 Hz, J_{H2'-H4'} = J_{H4'-H6'} = 1,93

5 Hz)

7,78 (d, 1H, H-5, J_{H5-H6} = 8,65 Hz)

7,53 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')

7,24 (d, 1H, H-6, J_{H5-H6} = 8,65 Hz)

4,01 (s, 3H, OCH₃)

10 ¹³C-BMR (270 MHz, CDCl₃): δ (m.d.)

132,68 (1C, C-5)

129,84 (1C, C-4')

129,69 (2C, C-3', C-5')

128,20 (2C, C-2', C-6')

15 120,64 (1C, C-6)

111,99 (1C, C-8)

56,58 (OCH₃)

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

1679 (C = O).

20

4,9-Dihidro-4,9-diokso-6-metoksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas (26
pavyzdys)

Išeiga: 9 %

25

Lydimosi temperatūra: 221 °C

Rf: 0,65 (CH₂Cl₂/etilo acetatas, 98/2)

MS (I.E.): m/z 321 (M+.)

¹H-BMR (270 MHz, CDCl₃): δ (m.d.)

8,29 (d, 1H, H-8, J_{H7-H8} = 8,65 Hz)

- 8,14 (d, 2H, H-2', H-6', $J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 7,21$ Hz)
 7,67 (d, 1H, H-5, $J_{H5-H7} = 2,67$ Hz)
 7,52 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')
 7,25 (dd, 1H, H-7, $J_{H7-H8} = 8,65$ Hz, $J_{H5-H7} = 2,67$ Hz)
 5 4,01 (s, 3H, OCH₃)
¹³C-BMR (270 MHz, CDCl₃): δ (m.d.)
 164,21 (1C, C-6)
 155,88 (1C, Cketv.)
 135,87 (1C, Cketv.)
 10 132,31 (1C, C-5)
 130,30 (1C, C-4')
 129,25 (2C, C-3', C-5')
 127,79 (2C, C-2', C-6')
 127,40 (1C, Cketv.)
 15 120,27 (1C, C-7)
 110,09 (1C, C-8)
 56,05 (OCH₃)
 IR (KBr): ν (cm⁻¹)
 1667 (C = O).

20

27 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-dioksa-8-hidroksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas

- 25 Suspensija; sudaryta iš 1,00 g (0,003 mol) 4,9-dihidro-4,9-dioksa-8-
 metoksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolo (23 pavyzdys) 67-se ml (1,160 mol) acto
 rūgšties ir 67 ml (0,570 mol) hidrobromido rūgšties virinama su grįžtamuoju
 šaldytuvu 5 valandas 30 minučių. Reakcijos mišinį atšaldžius iki 10 °C,
 reakcijos mišinys perfiltruojamas per frito stiklo filtrą. Nuosėdose perplaunamos
 30 200 ml chloroformo. Organinė fazė plaunama su 3 % amoniako tirpalu (3 × 40

ml) ir džiovinama kalcio chloridu. Tirpiklį nugarinus sumažintame slėgyje, gaunama geltonos spalvos kieta medžiaga, kuri gryninama vidutinio slėgio kolonėlėje (užpildas: 6-35 mm silikagelis; eliuentas: toluenas/dichlormetanas, 100/0, 50/50, 0/100), po to 3 kartus perkristalinama iš tolueno/heptano mišinio, 50/50, gaunant 0,302 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-8-hidroksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolo.

Išeiga: 33 %

Lydimosi temperatūra: 263,5 °C

10 Rf: 0,51 (heptanas/etilo acetatas, 70/30)

MS (I.E.): m/z 307 (M+.)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,08 (dd, 2H, H-2', H-6', J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 8,4 Hz, J_{H2'-H4'} = J_{H4'-H6'} = 1,4 Hz)

7,81 (dd, 1H, H-5, J_{H5-H7} = 7,6 Hz, J_{H5-H6} = 1,4 Hz)

15 7,67 (t, 1H, H-7)

7,55 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')

7,35 (dd, 1H, H-6, J_{H6-H7} = 8,4 Hz)

¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

163,11 (1C, C-8)

20 136,57 (1C, C-6)

132,53 (1C, C-4')

129,32 (2C, C-3', C-5')

127,75 (2C, C-2', C-6')

125,62 (1C, C-7)

25 120,17 (1C, C-5)

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

1650 (C = O).

28 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-dioksa-2-(1-pirolil)-nafto[2,3-d]tiazolas

5 | suspensiją, sudarytą iš 2,30 g (0,01 mol) 2-amino-4,9-dihidro-4,9-dioksa-nafto[2,3-d]tiazolo 25-se ml acto rūgšties, pridedama 1,3 ml (0,01 mol) karšto 2,5-dimetositetrahidofurano. Reakcijos mišinys šidomas iki virimo su grįžtamuju šaldytuvu 2 valandas. Gautos kaštoninės spalvos nuosėdos nufiltruojamos, ištirpinamos dichlormetane ir 3 kartus praplaunamos su 200 ml
10 distiliuoto vandens. Organinė fazė džiovinama kalcio chloridu, filtruojama ir išgarinama sumažintame slėgyje, duoda 1,80 g geltonos spalvos nuosėdų, kurios gryninamos sparčiąja chromatografija (užpildas: 6-35 mm silikagelis; supusiausvirinimo tirpiklis heptanas; eliuentas: dichlormetanas/heptanas, 90/10). Perkristalinus ir pavirinus su aktyvuota anglimi, gaunama 0,90 g 4,9-
15 dihidro-4,9-dioksa-2-(1-pirolil)nafto[2,3-d]tiazolo geltonos spalvos kristalų pavidalu.

Išeiga: 64 %

Lydimosi temperatūra: > 260 °C

20 Rf: 0,41 (CH₂Cl₂)

MS (I.E.): m/z 280 (M+.)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,29, 8,20 (2dd, 1H, H-5, H-8, J_{H5-H6} = 8,85 Hz, J_{H5-H7} = 1,73 Hz)

7,79 (m, 2H, H-6, H-7)

25 7,48 (m, 2H, H-2', H-5')

6,42 (m, 2H, H-3', H-4)

¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

177,89, 177,47 (2C, C-4, C-9)

165,60 (1C, C-2)

30 153,00 (1C, C-3a)

- 137,14 (1C, C-9a)
 134,30, 134,06 (2C, C-6, C-7)
 132,87, 132,38 (2C, C-4a, C-8a)
 127,75, 126,69 (2C, C-5, C-8)
- 5 120,52 (2C, C-2', C-5')
 114,23 (2C, C-3', C-4')
- IR (KBr): ν (cm⁻¹)
 1680, 1665 (C = O).
- 10 29 ir 30 pavyzdžiai
- 2-(5-Bromfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolas
- 2-(4,5-Dibromfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolas
- 15 10,0 g (35,6 mmol, 1 ekv.) 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(furan-2-il)nafto[2,3-d]tiazolo ištirpinama 750 ml dichlormetano, išdžiovinto ant molekulių sietų. Tirpalas atšaldomas iki 0 °C, po to mažomis porcijomis sudedama 11,2 g (81,9 mmol, 2,3 ekv.) aliuminio chlorido.
- 20 Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamuju šaldytuvu, į kurį sulašinama 8,0 ml (126,0 mmol, 3,5 ekv.) bromo, ištirpinto 20 ml dichlormetano ir reakcija tęsiama dar 5 valandas. Tirpalas atšaldomas, po to atsargiai išpilamas į natrio hidrokarbonato tirpalą. Organinė fazė keletą kartų perplaunama vandeniu, kol terpės pH tampa neutraliu, o po to džiovinama kalcio chloridu.
- 25 Nugarinus tirpiklį gaunama 10,5 g nevalyto produkto (kaštono rudai-oranžinės spalvos), kuris gryninamas sparčiąja chromatografija (užpildas: 6-35 μm silikagelis; eliuentas: dichlormetanas/heptanas, 50/50, dichlormetanas 80/20), nugarinus tirpiklį, gauta 4,5 g 2-(5-bromfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolo oranžinės spalvos kristalų pavidalu ir 380 mg 2-(4,5-

dibromfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolo geltonos spalvos kristalų pavidalu.

2-(5-Bromfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolas

5

Išeiga: 42,8 %

Lydymosi temperatūra: > 260 °C

Rf: 0,47 (CH₂Cl₂)

MS (I.E.): m/z 359-361 (M⁺)^{*}

10

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,34 (m, 1H, H-5 arba H-8)

8,23 (m, 1H, H-5 arba H-8)

7,81 (m, 2H, H-6, H-7)

7,40 (d, 1H, H-3', J_{H3'-H4'} = 3,74 Hz)

15

6,59 (d, 1H, H-4', J_{H3'-H4'} = 3,67 Hz)

¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

178,28, 177,99 (2C, C-4, C-9)

162,67 (C-2)

162,06 (C-2')

20

155,35 (C-3a)

149,88 (C-9a)

140,88 (C-5')

134,58, 134,27 (2C, C-6, C-7)

133,30, 132,83 (2C, C-4a, C-8a)

25

127,24, 127,13 (2C, C-5, C-8)

115,23, 115,50 (2C, C-3', C-4')

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

1682 ir 1656 (C = O).

30

2-(4,5-Diromfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolas

Išeiiga: 2,4 %

Lydymosi temperatūra: > 260 °C

5

Rf: 0,63 (CH₂Cl₂)

MS (APCl-): m/z 438 (M-H)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,35 (m, 1H, H-5 arba H-8)

8,24 (m, 1H, H-5 arba H-8)

10

7,82 (m, 2H, H-6, H-7)

7,46 (s, 1H, H-3')

¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

134,54, 134,25 (2C, C-6, C-7)

127,92, 127,03 (2C, C-5, C-8)

15

117,59 (1C, C-3')

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

1685 ir 1655 (C = O).

31 pavyzdys

20

2-(3-Bromfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolas

Į 150 ml natrio hidroksido tirpalą (pH 10,7) pridedama 5,33 g (0,22 mmol, 1 ekv.) natrio sulfido nonahidrato. Tirpalas šildomas ir maišomas argono atmosferoje 90 °C temperatūroje. Pridedama 4,61 g (22,2 mmol, 1 ekv.) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksnaftaleno, tirpalas maišomas iki kol bus gauta mėlyna spalva. Reakcijos mišinys atšaldomas iki 20 °C ir 25 °C temperatūros, po to į reakcijos mišinį pridedama 3,89 g (22,2 mmol) 3-brom-2-furaldehido (CAS Nr. 14757-78-9). Po 5 minučių argono barbatavimas

pakeičiamas į suspaustą orą 1 valandai, po to sulašinama 5 ml acto rūgšties; reakcijos terpė tampa kaštono rudai-raudonos spalvos.

Maišymas palaikomas 5 minutes, susidariusios juodos nuosėdos nufiltruojamos per frito stiklo filtrą, plaunamos vandeniu, džiovinamos ir duoda
5 9,30 g produkto, kuris keletą kartų gryninamas sparčiąja chromatografija (užpildas: 6-35 μm silikagelis; 4,5 cm Ø, 30 cm h; eliuentas: dichlormetanas/heptanas: 50/50).

Išgarinus tirpiklį, gaunama 2,15 g 2-(3-brom-2-furanil-2-il)-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolo oranžinės spalvos kristalų pavidalu.

10

Išeiga: 26,9 %

Lydymosi temperatūra: > 250 °C

Rf: 0,30 (CH₂Cl₂)

MS (APCl⁺): m/z 361 (M⁺H⁺)

15

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,36 (m, 1H, H-5 arba H-8)

8,25 (m, 1H, H-5 arba H-8)

7,82 (m, 2H, H-6, H-7)

7,65 (d, 1H, H-5', J_{H4'-H5'} = 2,14 Hz)

20

6,75 (d, 1H, H-4', J_{H4'-H5'} = 2,14 Hz)

¹³C-BMR (DMSO-d₆): δ (m.d.)

147,95 (1C, C-5')

134,82, 134,42 (2C, C-6, C-7)

127,24, 126,44 (2C, C-5, C-8)

25

117,50 (1C, C-4')

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

1680 ir 1655 (C = O).

30

32 pavyzdys

2-(4-Bromfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolas

5 | 0,257 g (1,24 mmol, 1 ekv.) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno 9-se ml vandens pridedama 1,19 g (4,96 mmol, 4 ekv.) natrio sulfido nonahidrato. Tirpalas šildomas iki virimo su grįžtamuoju šaldytuvu iki tirpalo spalva pasikeičia į visiškai mėlyną. 90 °C temperatūroje pridedama 0,26 g (1,48 mmol, 1,19 ekv.) 4-brom-2-furaldehido. Reakcijos terpė atšaldoma, 10 prieš tai sudėjus 0,28 ml acto rūgšties. Susidaro nuosėdos. Reakcijos terpė maišoma 1 valandą kambario temperatūroje. Nuosėdos nufiltruojamos, po to plaunamos vandeniu. Kaštono rudumo nuosėdos gryninamos sparčiąja chromatografija (užpildas: aliuminio oksidas; supusiusvirinimo tirpiklis: dichlormetan-as/heptanas, 70/30; eliuentas: dichlormetanas/heptanas: 70/30, 15 po to 80/20, o po to 100/0; tada dichlormetanas/metanolis 99,6/0,4) duoda 0,145 g 2-(4-brom-2-furanil-2-il)-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolo oranžinės spalvos kristalų pavidalu.

Išeiga: 32 %

20 Lydymosi temperatūra: > 260 °C

Rf: 0,23 (CH₂Cl₂/heptanas, 70/30 ant aliuminio oksido)

MS (I.E.): m/z 360 (M⁺)^{*}

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,34 (m, 1H, H-5 arba H-8)

25 8,25 (m, 1H, H-5 arba H-8)

7,83 (m, 2H, H-6, H-7)

7,64 (d, 1H, H-5', J_{H3'-H5'} = 0,95 Hz)

7,46 (d, 1H, H-3', J_{H3'-H5'} = 0,95 Hz)

¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

30 143,76 (1C, C-5')

134,48, 134,17 (2C, C-6, C-7)

127,89, 126,99 (2C, C-5, C-8)

116,07 (1C, C-3')

IR (KBr): ν (cm^{-1})

5 1680, 1657 (C = O).

33 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(5-nitrofurano-2-il)nafto[2,3-d]tiazolas

10

Į 5 g (17,8 mmol) 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(furan-2-il)nafto[2,3-d]tiazolo kambario temperatūroje pridėjama 20 ml rūkstančios azoto rūgšties ir 20 ml koncentruotos sieros rūgšties. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 72 valandas; susidariusios nuosėdos nufiltruojamos per frito stiklo filtra, plaunamos vandeniu ir perskalaujamos eteriu. Gautos tamsiai geltonos spalvos nuosėdos gryninamos su aktyvuota anglimi ir perkristalinamos iš DFA. Tokiu būdu gaunama 2 g tamsiai geltonos spalvos 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(5-nitrofurano-2-il)-nafto[2,3-d]tiazolo.

20 Išeiga: 34 %

Lydimosi temperatūra: > 300 °C

Rf: 0,30 (CH_2Cl_2)

MS (APCl-): m/z 326 (M⁺)

¹H-BMR (CDCl_3): δ (m.d.)

25 8,39 (m, 1H, H-5 arba H-8)

8,27 (m, 1H, H-5 arba H-8)

7,85 (m, 2H, H-6, H-7)

7,59 (d, 1H, H-4', $J_{\text{H}3'-\text{H}4'} = 3,73$ Hz)

7,50 (d, 1H, H-3', $J_{\text{H}3'-\text{H}4'} = 3,74$ Hz)

30 IR (KBr): ν (cm^{-1})

1675, 1656 (C = O).

34 Pavyzdys

5 2-(5-Aminofuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolas

Trigurklėje kolboje ištirpinami 2 g (6,10 mmol, 1 ekv.) 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(5-nitrofurano-2-il)nafto[2,3-d]tiazolo 1500-se ml absoliutaus etanolio. Reakcija vykdoma inertinių dujų atmosferoje ir ant mentelės galo pridedama 30
 10 % paladžio ant anglies katalizatoriaus. Reakcijos tirpalas virinamas su grįžtamuju šaldytuvu ir per penkis kartus sudedama 360 µl (7,36 mmol, 1,2 ekv.) hidrazino. Reakcija tęsiama 1 valandą, kol tirpalo spalva pasikeičia iš geltonai-žalios į juodai-violetinę. Reakcijos turinys atšaldomas ir perfiltruojamas per celitą; tirpiklį nugarinus rotorijoje, gaunama 1,65 g juodos kietos
 15 medžiagos. Ši medžiaga gryninama staigąja chromatografija (užpildas: 6-35 µm silikagelis; eliuentas: dichlormetanas, po to dichlormetanas/metanolis, 98/2), duoda 0,36 g 2-(5-aminofuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolo mėlynų kristalų pavidalu.

20 Išeiga: 20 %

Lydimosi temperatūra: > 260 °C

Rf: 0,29 (CH₂Cl₂/etilo acetatas, 91/1)

MS (APCl⁺): m/z 297 (M⁺H⁺)

¹H-BMR (DMSO-d₆): δ (m.d.)

25 8,24 (m, 1H, H-5 arba H-8)

8,18 (m, 1H, H-5 arba H-8)

7,99 (m, 2H, H-6, H-7)

7,60 (d, 1H, H-3', J_{H3'-H4'} = 3,97 Hz)

7,36 (s, 2H, NH₂)

30 5,47 (d, 1H, H-4', J_{H3'-H4'} = 3,97 Hz)

^{13}C -BMR (DMSO- d_6): δ (m.d.)

177,8, 177,2 (2C, C-4, C-9)

161,0 (1C, C-5')

155,0 (1C, C-2)

5 138,0 (1C, C-2')

134,3, 134,1 (2C, C-6, C-7)

133,1, 132,4 (2C, C-4a, C-8a)

127,0, 126,0 (2C, C-5, C-8)

122,1 (1C, C-3')

10 87,5 (1C, C-4')

IR (KBr): ν (cm^{-1})

3350 (NH_2); 1680 ir 1625 (C = O).

35 pavyzdys

15

2-(5-Acetamidofuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolas

Trigurklėje kolboje į 0,300 g (1,01 mmol, 1 ekv.) 2-(5-aminofuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolo sulašinama 200 μl (2,02 mmol, 1 ekv.)
 20 acto rūgšties anhidrido, o po to 60 μl (1,01 mmol, 1 ekv.) acto rūgšties. Gauta suspensija šildoma 50 $^{\circ}\text{C}$ temperatūroje ir tampa tamsiai raudonos spalvos. Reakcija tęsiama 2 valandas, suspensija atšaldoma ir ištirpinama 500-se ml dichlormetano. Gautas tirpalas perplaunamas 2 kartus sočiu natrio hidrokarbonato tirpalu, po to kelis kartus vandeniu tol, kol vanduo turės
 25 neutralų pH. Organinė fazė džiovinama kalcio chloridu ir tirpiklį nugarinus, gaunama 0,330 g nevalytos kietos medžiagos (tamsiai raudonos). Ši kietą medžiaga gryninama staigiąja chromatografija (užpildas: 6-35 μm silikagelis; eliuentas: dichlormetanas/metanolis, 98/2). Gautas junginys ištirpinamas dichlormetane, o po to perfiltruojamas per mikroporas. Filtratas
 30 sukonzentruojamas, o susidarę nuosėdos perfiltruojamos per frito stiklo filtrą,

duoda 0,145 g 2-(5-acetamidofuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolo plytos raudonumo kristalų pavidalu.

Išeiiga: 42 %

- 5 Lydymosi temperatūra: > 260 °C
 Rf: 0,34 (CH₂Cl₂/metanolis, 95/5)
 MS (APCl+): m/z 339 (M⁺H⁺)
¹H-BMR (DMSO-d₆): δ (m.d.)
 11,75 (s, 1H, NH)
- 10 8,28 (m, 1H, H-5 arba H-8)
 8,23 (m, 1H, H-5 arba H-8)
 8,03 (m, 2H, H-6, H-7)
 7,69 (d, 1H, H-3', J_{H3'-H4'} = 3,73 Hz)
 6,62 (d, 1H, H-4', J_{H3'-H4'} = 3,74 Hz)
- 15 2,22 (s, 3H, CH₃)
¹³C-BMR (DMSO-d₆): δ (m.d.)
 177,9, 176,5 (2C, C-4, C-9)
 167,5 (1C, C-5')
 155,2 (1C, C-2)
- 20 139,0 (1C, C-2')
 134,6, 134,4 (2C, C-6, C-7)
 132,7, 132,6 (2C, C-4a, C-8a)
 127,2, 126,4 (2C, C-5, C-8)
 118,1 (1C, C-3')
- 25 97,0 (1C, C-4')
 23,4 (1C, CH₃)
 IR (KBr): ν (cm⁻¹)
 3033 (N-H); 1682 ir 1655 (C = O).

36 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(5-hidroksimetilfuran-2-il)nafto[2,3-d]tiazolas

5 17,36 g (72,2 mmol, 5 ekv.) natrio sulfido nonahidrato ištirpinama 70-je ml vandens. Tirpalas šildomas 60 °C temperatūroje, po to pridedama 3,00g (14,4 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno. Po 30 minučių maišymo 60 °C temperatūroje, tirpalas atšaldomas iki kambario temperatūros. Į reakcijos tirpalą, kuris tapo mėlynas, pridedama 2,43 g (14,5 mmol, 1 ekv.) 5-acetoksimetil-2-furaldehido; po 5 minučių sulašinama 3 ml acto rūgšties. Reakcijos terpė tampa kaštono rudai-oranžinės spalvos; susidarę nuosėdos nufiltruojamos per frito stiklinį filtrą, perplaunamos vandeniu ir išdžiovinamos, gaunant 3,30 g nevalyto produkto, kuris gryninamas sparčiąja chromatografija (užpildas: 6-35 μm silikagelis; 5 cm Ø, 15 cm h; eliuentas: 10 acetoksimetil-2-furaldehido; po 5 minučių sulašinama 3 ml acto rūgšties. Reakcijos terpė tampa kaštono rudai-oranžinės spalvos; susidarę nuosėdos nufiltruojamos per frito stiklinį filtrą, perplaunamos vandeniu ir išdžiovinamos, gaunant 3,30 g nevalyto produkto, kuris gryninamas sparčiąja chromatografija (užpildas: 6-35 μm silikagelis; 5 cm Ø, 15 cm h; eliuentas: 15 dichlormetanas/metanolis, 96/4). Gautas produktas perkristalinamas iš dimetilformamido, paveikiamas aktyvuota anglimi ir perfiltruojamas per celitą ir mikroporas, duoda 0,80 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(5-hidroksimetilfuran-2-il)nafto[2,3-d]tiazolo ochros spalvos kristalų pavidalu.

20 Išeiga: 17 %
 Lydimosi temperatūra: > 260 °C
 Rf: 0,60 (CH₂Cl₂/MeOH, 96/4)
 MS (l. E.): m/z 311 (M⁺)
¹H-BMR (DMSO-d₆): δ (m.d.)
 25 8,20 (m, 1H, H-5 arba H-8)
 8,11 (m, 1H, H-5 arba H-8)
 7,91 (m, 2H, H-6, H-7)
 7,46 (d, 1H, H-3', J_{H3'-H4'} = 3,1 Hz)
 6,65 (d, 1H, H-4', J_{H4'-H3'} = 3,1 Hz)
 30 5,55 (t, 1H, OH, J_{OH-CH2} = 5,6 Hz)

4,54 (d, 2H, CH₂, J_{CH₂-OH} = 5,6 Hz)

¹³C-BMR (DMSO-d₆): δ (m.d.)

177,6, 176,6 (2C, C-4, C-9)

160,0 (1C, C-5')

5 158,4 (1C, C-2)

146,6 (1C, C-2')

134,4 (2C, C-6, C-7)

132,3, 132,1 (2C, C-4a, C-8a)

127,0, 126,2 (2C, C-5, C-8)

10 114,9 (1C, C-3')

110,5 (1C, C-4')

55,6 (1C, CH₂)

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

3374 (OH); 1677 ir 1656 (C = O).

15

37 pavyzdys

2-(5-Acetoksimetilfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolas

20 | 5,00 g (24 mmol) 2-amino-3-merkpto-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno
 0 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama 40 ml N-metilpirolidono.
 Reakcijos mišinys maišomas 10 minučių, po to toje pačioje temperatūroje
 pridedama 4,10g (24 mmol) 5-acetoksimetil-2-furaldehido. Po 5 valandų
 maišymo toje pačioje temperatūroje mišiniui leidžiama pasiekti kambario
 25 temperatūrą. Triguklės kolbės turinys išpilamas į 250 ml vandens, gautos
 kaštono rudumo nuosėdos ištirpinamos etilo acetate. Organinė fazė
 išekstrahuojama, džiovinama magnio sulfatu, nufiltruojama ir išgarinama
 sumažintame slėgyje.

Gauta kaštono rudumo kieta medžiaga gryninama pradžioje kolonėlėje (užpildas: 6-35 μm silikagelis; eliuentas: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}/\text{AcOEt}$, 97/1/2) duoda 3,29 g produkto.

Paimamas 0,500 g pavyzdys, po to antrą kartą gryninamas ant preparatyvinės plokštelės (nešiklis: silikagelis; eliuentas: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}/\text{AcOEt}$, 97/1/2), gaunant 0,107 mg 2-(5-acetoksimetilfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolo geltonų kristalų pavidalu.

Išeiga: 38 %

10 Lydymosi temperatūra: 204 °C
Rf: 0,52 (heptanas/AcOEt, 50/50)
MS (I. E.): m/z 353 (M^+)
 ^1H -BMR (CDCl_3): δ (m.d.)
8,34 (m, 1H, H-5 arba H-8)
15 8,24 (m, 1H, H-5 arba H-8)
7,81 (m, 2H, H-6, H-7)
7,41 (d, 1H, H-3', $J_{\text{H}3'-\text{H}4'} = 3,74$ Hz)
6,64 (d, 1H, H-4', $J_{\text{H}4'-\text{H}3'} = 3,32$ Hz)
5,15 (s, 2H, CH_2)
20 2,14 (s, 3H, CH_3)
 ^{13}C -BMR (CDCl_3): δ (m.d.)
134,39, 134,14 (2C, C-6, C-7)
133,30, 132,83 (2C, C-4a, C-8a)
127,86, 126,94 (2C, C-5, C-8)
25 114,52, 113,77 (1C, C-3', C-4')
57,67 (1C, CH_2)
20,83 (1C, CH_3)
IR (KBr): ν (cm^{-1})
1734, 1686 ir 1669 (C = O).

38 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(5-metil-2-furil)nafto[2,3-d]tiazolas

5

Į buferinį tirpalą, kurio pH yra 11 (sudaryto iš 6,2 g H_3BO_3 ir 4 g NaOH/litre), pridedama 4,6 g (19,3 mmol) natrio sulfido nonahidrato. Mišinys maišomas 15 °C temperatūroje argono atmosferoje iki kol viskas ištirps, po to pridedama 2 g (9,6 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno. Po 10 20 minučių į reakcijos mišinį sudedama 0,96 ml (9,6 mmol) 5-metil-2-furfuralio ir reakcijos terpės spalva pasikeičia į mėlyną.

Po 4 valandų maišymo triguklės kolbos turinys išpilamas į 100 ml etilo acetato ir trigurklė kolba perskalaujama su 50 ml vandens. Organinė fazė plaunama 3 kartus vandeniu po 80 ml ir džiovinama magnio sulfatu. Išgarinus 15 tirpiklį sumažintame slėgyje, gaunamas 1 g susidariusio produkto, kuris perleidžiamas per silikagelio sluoksnį (užpildas: 6-35 μ m silikagelis; eliuentas: CH_2Cl_2 /heptanas, 50/50, 90/10 ir 100) duoda 0,560 g oranžinių kristalų, kurie paveikus aktyvuota anglimi, perkristalinami iš AcOEt/ CH_2Cl_2 mišinio: 70/30.

20

Išeiga: 35 %

Lydymosi temperatūra: 254 °C

Rf: 0,48 (CH_2Cl_2)MS (l. E.): m/z 295 (M^+)^{*}¹H-BMR (CD_2Cl_2): δ (m.d.)

25

8,22 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 8,85 Hz, J_{H5-H7} arba J_{H6-H8} = 1,73 Hz)

8,16 (m, 1H, H-5 arba H-8)

7,80 (m, 2H, H-6, H-7)

7,28 (d, 1H, H-3', $J_{H3'-H4'}$ = 3,35 Hz)

- 6,29 (d, 1H, H-4', $J_{H4'-H3'} = 3,35$ Hz)
 2,44 (s, 3H, CH₃)
¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)
 178,43, 178,12 (C-4, C-9)
 5 164,07 (C-2)
 157,79 (C-5')
 155,00 (C-3a)
 146,92 (C-2')
 140,60 (C-9a)
 10 134,54, 134,32 (C-6, C-7)
 133,50, 133,04 (C-4a, C-8a)
 127,72, 126,94 (C-5, C-8)
 115,43, 110,16 (C-3', C-4')
 14,09 (CH₃)
 15 IR (KBr): ν (cm⁻¹)
 1684 ir 1653 (C = O).

39 pavyzdys

- 20 4,9-Dihidro-2-(4,5-dimetil-2-furil)-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolas

Į 200 ml natrio hidroksido tirpalą (pH = 10,66) pridedama 6,94 g (28,9 mmol) natrio sulfido nonahidrato. Mišinys maišomas 15 °C temperatūroje argono atmosferoje iki kol viskas ištirps, po to pridedama 3 g (14,4 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno. Po 3 valandų maišymo kambario temperatūroje į reakcijos mišinį sudedama 1,80 ml (14,4 mmol) 4,5-dimetil-2-furaldehido ir reakcijos terpė pasikeičia į mėlyną; po 5 minučių sulašinama 5 ml acto rūgšties ir reakcijos terpė tampa oranžinės spalvos.

Maišymas tęsiamas 5 minutes, po to argonas 3 minutėms pakeičiamas į suspaustą orą.

30

LT 4491 B

Susidariusios juodos nuosėdos nufiltruojamos per frito stiklo filtra, plaunamos vandeniu, džiovinamos ir gaunama 4 g produkto, kuris gryninamas sparčiąja chromatografija (užpildas: 6-35 μm silikagelis; eliuentas: heptanas/AcOEt, 85/15). Išgarinus tirpiklį ir paveikus aktyvuota anglimi, perkristalinus iš etilo acetato gaunama 2,50 g 4,9-dihidro-2-(4,5-dimetil-2-furil)-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolo oranžinių kristalų pavidalu.

Išeiga: 90 %

Lydimosi temperatūra: 250 °C

10 Rf: 0,20 (CH_2Cl_2)

MS (I. E.): m/z 309 (M^+)^{*}

¹H-BMR (CDCl_3): δ (m.d.)

8,31 (dd, 1H, H-5 arba H-8, $J_{\text{H}_5\text{-H}_6}$ arba $J_{\text{H}_7\text{-H}_8} = 8,85$ Hz, $J_{\text{H}_5\text{-H}_7}$ arba $J_{\text{H}_6\text{-H}_8} = 1,73$ Hz)

15 8,22 (dd, 1H, H-5 arba H-8, $J_{\text{H}_5\text{-H}_6}$ arba $J_{\text{H}_7\text{-H}_8} = 8,85$ Hz, $J_{\text{H}_5\text{-H}_7}$ arba $J_{\text{H}_6\text{-H}_8} = 1,73$ Hz)

7,80 (m, 2H, H-6, H-7)

7,23 (s, 1H, H-3')

2,35 (s, 3H, CH_3 prie 5')

20 2,17 (s, 3H, CH_3 prie 4')

¹³C-BMR (CDCl_3): δ (m.d.)

178,43, 178,12 (2C, C-4, C-9)

172 (C-2)

164,21 (C-2')

25 155,35 (C-3a)

153,18 (C-5')

145,32 (C-9a)

134,13, 133,97 (2C, C-6, C-7)

133,24, 132,89 (2C, C-4a, C-8a)

127,72, 126,79 (2C, C-5, C-8)

118,78 (C-4')

117,51 (C-3')

12,50 (CH₃ prie 5')

5 10,00 (CH₃ prie 4')

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

1682 ir 1656 (C = O).

40 pavyzdys

10

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(5-fenil-2-oksazolil)-nafto[2,3-d]tiazolas

Į 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno (0,21 g, 1,0 mmol) tirpalą distiliuotame vandenyje (7 ml) argono atmosferoje pridedama natrio sulfido nonahidrato (0,98 g, 4,1 mmol). Mišinys virinamas argono atmosferoje su grįžtamuju šaldytuvu iki kol reakcijos terpė tampa visiškai mėlynos spalvos. Po to į reakcijos mišinį dedama 5-fenil-2-oksazolo karbaldehido [arba; karboksaldehido] (CAS Nr. 96829-89-9) (0,21 g, 1,4 mmol), ištirpinto tetrahidrofurane (6 ml), o po to supilama acto rūgštis (0,25 ml). Reakcijos mišinys maišomas argono atmosferoje kambario temperatūroje 1 valandą. Susidaro oranžinės spalvos nuosėdos, kurios nufiltruojamos ir perplaunamos vandeniu. Oranžinės spalvos nuosėdos (0,28 g) dalinai ištirpinamos dietilo eteryje (21 ml). Nufiltravus neištirpusią dalį, filtratas sukonzentruojamas sumažintame slėgyje ir chromatografuojamas sparčiąja chromatografija (užpildas: 6-35 μ m silikagelis; eliuentas: dichlormetanas/metanolis, 98/2). Išgarinus tirpiklį ir paveikus aktyvuota anglimi, perfiltruojama per mikroporas. Išgarinus tirpiklį, gaunama 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(5-fenil-2-oksazolil)-nafto[2,3-d]tiazolo oranžinių kristalų pavidalu (0,17 g).

30

Išeiiga: 79 %

Lydimosi temperatūra: > 260 °C

Rf: 0,64 (acetonitrilas, atvirkščių fazių)

0, 76 (dichlormetanas/metanolis, 98/2)

MS (I. E.): m/z 358 (M⁺)*, 330 (M⁺ - CO)

5	¹ H-BMR (CDCl ₃): δ (m.d.)
	8,36 (dd, 1H, H-5 arba H-8)
	8,26 (m, 1H, H-5 arba H-8)
	7,85 (m, 4H, H-6, H-7, H-2'', H-6'')
	7,60 (d, 1H, H-4', J = 0,9 Hz)
10	7,55-7,35 (m, 2H, H-3'', H-5'')
	7,27 (d, 1H, H-4'', J = 0,9 Hz)
	¹³ C-BMR (CDCl ₃): δ (m.d.)
	178,23, 177,36 (2C, C-4 ir C-9)
	160,34 (1C, C-2)
15	155,20 (1C, C-2')
	154,60 (1C, C-3a)
	154,37 (1C, C-5')
	142,98 (1C, C-9a)
	134,71, 134,27 (2C, C-6 ir C-7)
20	133,04, 132,77 (2C, C-4a ir C-8a)
	129,92 (1C, C-8 arba C-5)
	129,15 (2C, C-2'' ir C-6'')
	128,02 (1C, C-5 arba C-8)
	127,16 (1C, C-4')
25	126,51 (1C, C-1'')
	125,22 (2C, C-3'' ir C-5'')
	124,66 (1C, C-4'')
	IR (KBr): ν (cm ⁻¹)
	1681 ir 1654 (C = O), 1589 (N = C - O).

41 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(2-tiazolil)-nafto[2,3-d]tiazolas

- 5 | 1,12 g (5,39 mmol) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleną 38-se ml vandens pridedama 5,18 g (21,56 mmol) natrio sulfido nonahidrato. Mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu iki kol reakcijos terpė tampa visiškai mėlynos spalvos. Po to į reakcijos mišinį 90 °C temperatūroje pridedama 0,73 g (6,46 mmol) 2-tiazolo karboksialdehido, po to įpilama 1,3 ml
- 10 | (22,75 mmol) acto rūgšties. Reakcijos mišinys staigiai atšaldomas ledo vonioje iki 0 °C. Susidaro nuosėdos. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 valandą. Nuosėdos nufiltruojamos ir perplaunamos vandeniu. Nuosėdos dalinai ištirpinamos dichlormetane. Filtravimo metu ir tirpinant dichlormetane vyksta spalvų pasikeitimas: kaštono rudumo nuosėdos tampa getonai-rudos spalvos.
- 15 | Nufiltravus netirpią dalį ir sukcentravus tirpiklį, gaunama 0,3 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-tiazolil)-nafto[2,3-d]tiazolo geltonai-rudų kristalų pavidalu.

Išeiga: 19 %

Lydymosi temperatūra: > 260 °C

20 | Rf: 0,22 (CH₂Cl₂)MS (APCl-): m/z 298 (M⁺)¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,36 (m, 1H, H-5 arba H-8)

8,26 (m, 1H, H-8 arba H-5)

25 | 8,03 (d, 1H, H-4', J_{H4'-H5'} = 3,06 Hz)

7,84 (m, 2H, H-6, H-7)

7,67 (d, 1H, H-5', J_{H4'-H5'} = 3,05 Hz)¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

145,18 (1C, C-4')

30 | 134,91, 134,53 (2C, C-6, C-7)

128,24, 127,41 (2C, C-8, C-5)

124,59 (1C, C-5')

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

1675, 1652 (C = O).

5

42 ir 43 pavyzdžiai

4,9-Dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-(2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas

ir

10

4,9-Dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-(2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas

Tarpinių junginių sintezė

2,3-Dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-6-fluornaftalenas

15

[tirpalą, sudarytą iš 1,4-dihidro-1,4-diokso-6-fluornaftaleno (CAS Nr. 148541-61-1) (12,5 g, 71 mmol) ir chloroformo (250 ml), pridedama 36 ml (710 mmol) bromo. Reakcijos mišinys 12 valandų virinamas su grįžtamuju šaldytuvu, po to jam leidžiama atšalti iki kambario temperatūros. Praleidus per mišinį suspaustą orą, reakcijos mišinys sukonzentruojamas sumažintame slėgyje ir gauta kieta medžiaga 5 kartus perplaunama heptanu; gaunama 15,0 g 2,3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-6-fluornaftaleno smėlio spalvos miltelių pavidalu.

25

• Išėja: 65 %

Lydymosi temperatūra: 158 °C

Rf: 0,80 (CH₂Cl₂)

MS (APCl-): m/z 332, 334, 336 (M⁺)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

30

8,22 (dd, 1H, H-8, J_{H7-H8} = 8,55 Hz, J_{H-F} = 5,19 Hz)

7,81 (dd, 1H, H-5, $J_{H-F} = 8,55$ Hz, $J_{H5-H7} = 2,75$ Hz)

7,45 (td, 1H, H-7, $J_{H-F} = J_{H7-H8} = 8,55$ Hz, $J_{H5-H7} = 2,75$ Hz)

IR (KBr): ν (cm^{-1})

1680 (C = O).

5

2-Amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-6-fluornaftalenas

ir

2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-7-fluornaftalenas

10

I tirpalą, sudarytą iš 6-fluor-2,3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno (10,00 g, 30 mmol) tetrahidrofurane (500 ml) kambario temperatūroje 2 valandas leidžiamas amoniakas, po to 15 minučių - suspaustas oras. Nugarinus tirpiklį sumažintame slėgyje, gauta kieta medžiaga pradžioje leidžiama per silikagelio sluoksnį (užpildas: 6-35 μm silikagelis, 5 cm \varnothing ; h = 15

15 cm; eliuentas: dichlormetanas/heptanas, 90/10), po to gryninama 3 kartus sparčiąja chromatografija (užpildas: 6-35 μm silikagelis, 5 cm \varnothing ; 30 cm h; eliuentas: dichlormetanas/heptanas, 90/10). Gaunama 4,78 g 2-amino-3-brom-6-fluor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno ir 2-amino-3-brom-7-fluor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno mišinio raudonos spalvos miltelių pavidalu.

20

Išeiga: 60 % (izomerų santykis: 75/25)

Lydymosi temperatūra: 190 - 195 °C

Rf: 0,40 (CH_2Cl_2)

MS (APCl-): m/z 270 (M⁺)

25

¹H-BMR (acetonas-d₆): δ (m.d.)

8,27 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} arba $J_{H7-H8} = 8,54$ Hz, $J_{H-F} = 5,18$ Hz)

7,85 (dd, 1H, H-5 arba H-8, $J_{H-F} = 8,54$ Hz, J_{H5-H7} arba $J_{H6-H8} = 2,74$ Hz)

7,71 (td, 1H, H-6 arba H-7 pašalinio izomero, $J_{H-F} = J_{H5-H7}$ arba $J_{H7-H8} = 8,54$ Hz, J_{H5-H7} arba $J_{H6-H8} = 2,74$ Hz)

7,64 (td, 1H, H-6 arba H-7 pagrindinio izomero, $J_{H-F} = J_{H5-H7}$ arba $J_{H7-H8} = 8,54$ Hz, J_{H5-H7} arba $J_{H6-H8} = 2,74$ Hz)

IR (KBr): ν (cm^{-1})

3357 (NH_2), 1685 ($\text{C} = \text{O}$).

5

4,9-Dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-(2-furil)nafto[2,3-d]tiazolas

ir

4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-(2-furil)nafto[2,3-d]tiazolas

10 | 0,50 g (1,8 mmol, 1,0 ekv.) 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-6-fluornaftaleno ir 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-7-fluornaftaleno mišinį (75/25) pridedama 25 ml natrio hidroksido tirpalo (5×10^{-4} M), turinčio 1,11 g (4,6 mmol, 2,5 ekv.) natrio sulfido nonahidrato. Raudonos spalvos suspensija šildoma 30 minučių 80 °C temperatūroje, kol susidarys tamsiai mėlynos
15 spalvos tirpalas; po to pridedama 0,3 ml (3,6 mmol, 2,0 ekv.) 2-furaldehido. Po 90 minučių šildymo 80 °C temperatūroje gaunamas tamsiai raudonos spalvos skystis, kuriam leidžiama atšalti iki kambario temperatūros. Po to pridedami keli lašai ledinės acto rūgšties, susidarę raudonos spalvos nuosėdos nufiltruojamos, 3 kartus perplaunamos vandeniu ir išdžiovinamos; gaunama 0,5
20 g dviejų izomerų - 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-(2-furil)nafto[2,3-d]tiazolo ir 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-(2-furil)nafto[2,3-d]tiazolo mišinys raudonų kristalų pavidalu.

Izomerai atskiriami sparčiąja chromatografija silikagelio kolonėlėje (6-35 μm silikagelis; 4,5 cm \varnothing ; 30 cm h; eliuentas: dichlormetanas), po to preparatyvine sparčiąja chromatografija (HPLC) (kolonėlė: Dynamax 60-A Si 83-141C; eliuentas: heptanas/ etilo acetatas: 80/20), gaunant 0,125 g mažiau polinio produkto ir 0,375 g labiau polinio produkto.

Išeiiga: 90 % (izomerų santykis: 75/25)

30

Mažiau polinio produkto

Lydimosi temperatūra: > 265 °C

Rf: 0,32 (heptanas/etilo acetatas, 80/20)

5 MS (APcl-): m/z 299 (M⁺)¹H-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)8,17 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 8,55 Hz, J_{H-F} = 5,50 Hz)7,85 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H-F} = 8,55 Hz, J_{H5-H7} arba J_{H6-H8} = 2,44 Hz)

7,61 (m, 1H, H-5')

10 7,13 (td, 1H, H-6 arba H-7, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = J_{H-F} = 8,55 Hz, J_{H5-H7} arba J_{H6-H8} = 2,44 Hz)7,33 (d, 1H, H-3', J_{H3'-H4'} = 3,66 Hz)6,61 (dd, 1H, H-4', J_{H3'-H4'} = 3,66 Hz, J_{H4'-H5'} = 1,83 Hz)IR (KBr): ν (cm⁻¹)

15 1680 ir 1655 (C = O).

Labiau polinio produkto

Lydimosi temperatūra: > 265 °C

20 Rf: 0,25 (heptanas/dietilo acetatas, 80/20)

MS (APcl-): m/z 299 (M⁺)¹H-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)8,23 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 8,54 Hz, J_{H-F} = 5,50 Hz)7,78 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H-F} = 8,54 Hz, J_{H5-H7} arba J_{H6-H8} = 2,75 Hz)

25 7,61 (m, 1H, H-5')

7,40 (td, 1H, H-6 arba H-7, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = J_{H-F} = 8,55 Hz, J_{H5-H7} arba J_{H6-H8} = 2,75 Hz)7,33 (d, 1H, H-3', J_{H3'-H4'} = 3,66 Hz)6,60 (dd, 1H, H-4', J_{H3'-H4'} = 3,66 Hz, J_{H4'-H5'} = 1,83 Hz)

IR (KBr): ν (cm^{-1})
1680 ir 1660 (C = O).

5 44 ir 45 pavyzdžiai

4,9-Dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas
ir
4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas

10

[0,80 g (2,96 mmol; 1,0 ekv.) 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-6-fluornaftaleno ir 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-7-fluornaftaleno 75/25 mišinio pridedama 40 ml natrio sulfido nonahidrato tirpalo (1,78 g; 7,40 mmol; 2,5 ekv.). Raudona suspensija kaitinama 80 °C temperatūroje, kol gaunamas tamsiai mėlynas tirpalas; tuomet pridedama 0,6 ml (5,90 mmol; 2,0 ekv.) benzaldehido, ir tirpalas maišomas dar 2 val. 80 °C temperatūroje. Gautas kaštono rudumo tirpalas paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros, po to pridedama keletas lašų ledinės acto rūgšties. Susidariusios tamsiai žalios nuosėdos nufiltruojamos, praplaunamos tris kartus vandeniu ir išdžiovinamos; gauna 0,820 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolo ir 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolo mišinio geltonų kristalų pavidale.

Izomerai atskiriami tris kartus praleidus per silikagelio sparčiosios chromatografijos kolonėlę (nešiklis: silikagelis 6-35 μm ; 9,5 cm \varnothing ; 25 cm/h; eliuentas: dichlormetanas/heptanas, 70/30); gauna 0,205 g mažiau polinio produkto ir 0,615 g labiau polinio produkto.

Išiega: 89 % (izomerų santykis 75/25).

Mažiau polinis produktas:

30

Lydimosi temperatūra: 261 °C

Rf: 0,48 (dichlormetanas/heptanas: 80/20)

MS (APCl-); m/z 309 M⁺

¹H-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)

5 8,20 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H8} arba J_{H7-H8} = 8,54 Hz, J_{H-F} = 5,18 Hz)

8,09 (m, 2H, H-2' ir H-6')

7,90 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H-F} = 8,54 Hz, J_{H5-H7} arba J_{H6-H8} = 2,74 Hz)

7,50 (m, 4H, H-6 arba H-7, H-3', H-4' ir H-5')

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

10 1680 ir 1660 (C=O).

Labiau polinis produktas:

Lydimosi temperatūra: 241 °C

15 Rf: 0,41 (dichlormetanas/heptanas: 80/20)

MS (APCl-); m/z 309 M⁺

¹H-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)

8,28 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H8} arba J_{H7-H8} = 8,54 Hz, J_{H-F} = 5,19 Hz)

8,08 (dd, 2H, H-2' ir H-6', J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 8,05 Hz, J_{H4'-H6'} = J_{H2'-H4'} =

20 1,65 Hz)

7,81 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H-F} = 8,54 Hz, J_{H5-H7} arba J_{H6-H8} = 2,44 Hz)

7,50 (m, 4H, H-6 arba H-7, H-3', H-4' ir H-5')

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

1680 ir 1660 (C=O).

25 -

46 ir 47 pavyzdžiai

4,9-Dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-(5-metil-2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas ir
4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-(5-metil-2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas

5

[0,80 g (2,96 mmol; 1,0 ekv.) 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-6-fluornaftaleno ir 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-7-fluornaftaleno 75/25 mišinio pridedama 40 ml natrio sulfido nonahidrato tirpalo (1,78 g; 7,40 mmol; 2,5 ekv.). Raudona suspensija 30 min. kaitinama 80 °C temperatūroje, kol
10 gaunamas tamsiai mėlynas tirpalas; tuomet pridedama 0,59 ml (5,90 mmol; 2,0 ekv.) 5-metil-2-furaldehido, ir tirpalas maišomas dar 90 min. 80 °C temperatūroje. Gautas tamsiai rudas tirpalas paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros, po to pridedama keletas lašų ledinės acto rūgšties. Susidariusios žalsvos nuosėdos nufiltruojamos, praplaunamos tris kartus
15 vandeniui ir išdžiovinamos; gauna 0,705 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-(5-metil-2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolo ir 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-(5-metil-2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolo mišinio tamsiai raudonų kristalų pavidale.

Izomerai atskiriami tris kartus praleidus per silikagelio sparčiosios chromatografijos kolonėlę (nešiklis: silikagelis 6-35 μm; 9,5 cm Ø; 25 cm/h; 20 eliuentas: dichlormetanas/heptanas, 70/30); gauna 0,177 g mažiau polinio produkto ir 0,528 labiau polinio produkto.

Išeiiga: 76 % (izomerų santykis 75/25).

Mažiau polinis produktas:

25

Lydymosi temperatūra: 260 °C

Rf: 0,40 (dichlormetanas/heptanas: 80/20)

MS (APCl-); m/z 313 M⁺

¹H-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)

30

8,18 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 8,54 Hz, J_{H-F} = 5,18 Hz)

7,86 (dd, 1H, H-5 arba H-8, $J_{H-F} = 8,54$ Hz, J_{H5-H7} arba $J_{H6-H8} = 2,75$ Hz)

7,41 (td, 1H, H-6 arba H-7, $J_{H-F} = J_{H5-H6}$ arba $J_{H7-H8} = 8,54$ Hz, J_{H5-H7} arba $J_{H6-H8} = 2,75$ Hz)

7,25 (d, 1H, H-3', $J_{H3'-H4'} = 3,36$ Hz)

5 6,24 (d, 1H, H-4', $J_{H3'-H4'} = 3,36$ Hz)

2,39 (s, 3H, CH₃)

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

1685 ir 1650 (C=O).

10 Labiau polinis produktas:

Lydimosi temperatūra: 238 °C

Rf: 0,30 (dichlormetanas/heptanas: 80/20)

MS (APCl-); m/z 313 M⁻

15 ¹H-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)

8,25 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} arba $J_{H7-H8} = 8,54$ Hz, $J_{H-F} = 5,18$ Hz)

7,80 (dd, 1H, H-5 ar H-8, $J_{HF'} = 8,54$ Hz, $J_{H5-H7'}$ arba $J_{H6-H8'} = 2,75$ Hz)

7,42 (td, 1H, H-6 arba H-7, J_{H5-H6} arba $J_{H7-H8} = J_{HF'} = 8,54$ Hz, $J_{H5-H7'}$ arba $J_{H6-H8'} = 2,75$ Hz)

20 7,25 (d, 1H, H-3', $J_{H3'-H4'} = 3,36$ Hz)

6,24 (d, 1H, H-4' $J_{H3'-H4'} = 3,36$ Hz)

2,39 (s, 3H, CH₃)

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

1675 ir 1655 (C=O).

48 ir 49 pavyzdžiai

4,9-Dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-(4-fluorfenil)-nafto[2,3-d]tiazolas ir
4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-(4-fluorfenil)-nafto[2,3-d]tiazolas

5

] 0,80 g (2,96 mmol; 1,0 ekv.) 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-6-fluornaftaleno ir 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-7-fluornaftaleno 75/25 mišinio pridedama 40 ml natrio sulfido nonahidrato tirpalo (1,78 g; 7,40 mmol; 2,5 ekv.). Raudona suspensija 30 min. kaitinama 80 °C temperatūroje, kol gaunamas tamsiai mėlynas tirpalas; tuomet pridedama 0,63 ml (5,80 mmol; 2,0 ekv.) 4-fluorbenzaldehido, ir tirpalas maišomas dar 90 min. 80 °C temperatūroje. Gautas tamsiai rudas tirpalas paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros, po to pridedama keletas lašų ledinės acto rūgšties. Susidariusios žalsvos nuosėdos nufiltruojamos, praplaunamos tris kartus vandeniu ir išdžiovinamos; gauna 0,570 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-(4-fluorfenil)-nafto[2,3-d]tiazolo ir 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-(4-fluorfenil)-nafto[2,3-d]tiazolo mišinio ryškiai geltonų kristalų pavidale.

Izomerai atskiriami tris kartus praleidus per silikagelio sparčiosios chromatografijos kolonėlę (nešiklis: silikagelis 6-35 µm; 9,5 cm Ø; 25 cm/h; eliuentas: dichlormetanas/heptanas, 80/20), po to kiekviena frakcija praplaunama keletą kartų heptanu ir gauna 0,143 g mažiau polinio produkto ir 0,427 g labiau polinio produkto.

Išeiga: 59 % (izomerų santykis 75/25).

25

Mažiau polinis produktas:

Lydymosi temperatūra: >265 °C

Rf: 0,42 (dichlormetanas/heptanas: 80/20)

MS (APCl-); m/z 327 (M⁺)

30

¹H-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)

8,21 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} arba $J_{H7-H8} = 8,54$ Hz, $J_{H-F} = 5,19$ Hz)

8,10 (dd, 2H, H-2' ir H-6', $J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 8,85$ Hz, $J_{H2'-F} = J_{H6'-F} = 5,19$

Hz)

7,89 (dd, 1H, H-5 arba H-8, $J_{H-F} = 8,54$ Hz, J_{H5-H7} arba $J_{H6-H8} = 2,75$ Hz)

5 td, 1H, H-6 arba H-7, J_{H5-H6} arba $J_{H7-H8} = 8,54$ Hz, J_{H5-H7} arba $J_{H6-H8} = 2,75$ Hz)

7,20 (t, 2H, H-3' ir H-5', $J_{H-F} = J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 8,85$ Hz)

IR (KBr): ν (cm^{-1})

1675 ir 1655 (C=O).

10

Labiau polinis produktas:

Lydymosi temperatūra: >265 °C

Rf: 0,40 (dichlormetanas/heptanas: 80/20)

15 MS (APCl-); m/z 327 (M⁺)

¹H-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)

8,28 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} arba $J_{H7-H8} = 8,54$ Hz, $J_{H-F} = 5,19$ Hz)

8,11 (dd, 2H, H-2' ir H-6', $J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 8,85$ Hz, $J_{H2'-F} = J_{H6'-F} = 5,19$

Hz)

20 7,81 (dd, 1H, H-5 ar H-8, $J_{HF} = 8,54$ Hz, $J_{H5-H7'}$ arba $J_{H6-H8'} = 2,75$ Hz)

7,45 (td, 1H, H-6 arba H-7, J_{H5-H6} arba $J_{H7-H8} = J_{HF} = 8,54$ Hz, $J_{H5-H7'}$ arba $J_{H6-H8'} = 2,75$ Hz)

7,20 (t, 2H, H-3' ir H-5', $J_{H-F} = J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 8,85$ Hz)

IR (KBr): ν (cm^{-1})

25 1675 ir 1660 (C=O).

50 ir 51 pavyzdžiai

4,9-Dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-(4-metilfenil)-nafto[2,3-d]tiazolas ir
4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-(4-metilfenil)-nafto[2,3-d]tiazolas

5

[1 g (3,70 mmol; 1,0 ekv.) 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-6-fluornaftaleno ir 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-7-fluornaftaleno 75/25 mišinio pridedama 50 ml natrio sulfido nonahidrato tirpalo (2,22 g; 9,20 mmol; 2,5 ekv.). Raudona suspensija 30 min. kaitinama 80 °C temperatūroje, kol
10 gaunamas tamsiai mėlynas tirpalas; tuomet pridedama 0,87 ml (7,40 mmol; 2,0 ekv.) 4-metilbenzaldehido, ir tirpalas maišomas dar 90 min. 80 °C temperatūroje. Gautas tamsiai rudas tirpalas paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros, po to pridedama keletas lašų ledinės acto rūgšties. Susidariusios žalsvos nuosėdos nufiltruojamos, praplaunamos tris kartus
15 vandeniu ir išdžiovinamos; gauna 0,623 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-(4-metilfenil)-nafto[2,3-d]tiazolo ir 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-(4-fluorfenil)-nafto[2,3-d]tiazolo mišinio geltonų kristalų pavidale.

Izomerai atskiriami silikagelio sparčiosios chromatografijos kolonėlėje (nešiklis: silikagelis 6-35 μm; 9 cm Ø; 35 cm/h; eliuentas:
20 dichlormetanas/heptanas, 70/30). Sujungtos frakcijos koncentruojamos vakuume ir susidaręs kietas produktas praplaunamas ant stiklo filtro du kartus minimaliu kiekiu metanolio ir penkis kartus heptanu, gauna 0,156 g mažiau polinio produkto ir 0,467 g labiau polinio produkto geltonų kristalų pavidale.

Išėiga: 52 % (izomerų santykis 75/25).

25

Labiau polinis produktas:

Lydymosi temperatūra: >260 °C

Rf: 0,42 (dichlormetanas/heptanas: 70/30)

30

MS (APCl-); m/z 323 (M)

^1H -BMR (CD_2Cl_2): δ (m.d.)

8,27 (dd, 1H, H-5 arba H-8, $J_{\text{H5-H6}}$ arba $J_{\text{H7-H8}} = 8,54$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 5,19$ Hz)

7,96 (dd, 2H, H-2' ir H-6', $J_{\text{H2'-H3'}} = J_{\text{H5'-H6'}} = 8,24$ Hz)

7,80 (dd, 1H, H-5 ar H-8, $J_{\text{H-F}} = 8,54$ Hz, $J_{\text{H5-H7'}}$ arba $J_{\text{H6-H8'}} = 2,75$ Hz)

5 7,44 (td, 1H, H-6 arba H-7, $J_{\text{H5-H6}}$ arba $J_{\text{H7-H8}} = J_{\text{H-F}} = 8,54$ Hz, $J_{\text{H5-H7'}}$ arba $J_{\text{H6-H8'}} = 2,75$ Hz)

7,30 (d, 2H, H-3' ir H-5' , $J_{\text{H2'-H3'}} = J_{\text{H5'-H6'}} = 8,24$ Hz)

2,38 (s, 3H, CH_3)

IR (KBr): ν (cm^{-1})

10 1670 ir 1665 ($\text{C}=\text{O}$).

Labiau polinis produktas:

15

Lydimosi temperatūra: >260 °C

Rf: 0,46 (dichlormetanas/heptanas: 70/30)

MS (APCl-); m/z 323 (M^+)

^1H -BMR (CD_2Cl_2): δ (m.d.)

20 8,20 (dd, 1H, H-5 arba H-8, $J_{\text{H5-H6}}$ arba $J_{\text{H7-H8}} = 8,54$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 5,19$ Hz)

7,97 (dd, 2H, H-2' ir H-6', $J_{\text{H2'-H3'}} = J_{\text{H5'-H6'}} = 8,24$ Hz)

7,88 (dd, 1H, H-5 arba H-8, $J_{\text{H-F}} = 8,85$ Hz, $J_{\text{H5-H7}}$ arba $J_{\text{H6-H8}} = 2,75$ Hz)

7,42 (td, 1H, H-6 arba H-7, $J_{\text{H-F}} = J_{\text{H5-H6}}$ arba $J_{\text{H7-H8}} = 8,54$ Hz, $J_{\text{H5-H7}}$ arba $J_{\text{H6-H8}} = 2,75$ Hz)

25 7,31 (d, 2H, H-3' ir H-5' , $J_{\text{H2'-H3'}} = J_{\text{H5'-H6'}} = 8,24$ Hz)

2,39 (s, 3H, CH_3)

IR (KBr): ν (cm^{-1})

1675 ir 1655 ($\text{C}=\text{O}$).

52 ir 53 pavyzdžiai

4,9-Dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-(2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas ir
4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-(2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas

5

Tarpiniai sintezės produktai:

2,3-Dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-fluornaftalenas

10 | 2,45 g (71 mmol) 1,4-dihidro-1,4-diokso-5-fluornaftaleno (CAS Nr. 62784-46-7) tirpalą chloroforme (60 ml) pridedama 7,34 ml (143 mmol) bromo. Tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 12 val., po to paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros. Per tirpalą leidžiamas suspaustas oras, po to tirpalas sukonzentruojamas vakuume ir gauta smėlio spalvos medžiaga gryninama
15 sparčiosios chromatografijos kolonėlėje (nešiklis: silikagelis; supusiausvyrinta heptanu; eliuentas: CH₂Cl₂/heptanas); gauna 3,44 g 2,3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-fluornaftaleno smėlio spalvos kristalų pavidale.

Išeiga: 74 %

Lydimosi temperatūra: 100 °C

20

Rf: 0,63 (dichlormetanas/heptanas: 80/20)

MS (APCl-); m/z 333, 335, 337 (M⁺ + 1)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,01 (d, 1H, H-8, J_{H7-H8} = 7,94 Hz)

7,77 (m, 1H, H-7)

25

7,52 (m, 1H, H-6)

IR (KBr); ν (cm⁻¹)

1704 (C=O).

30

2-Amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-fluornaftalenas

2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-8-fluornaftalenas

[2,3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-fluornaftaleno (33 mg; 0,098 mmol)]
 5 tirpalą tetrahidrofurane (5 ml) kambario temperatūroje 1 val. leidžiamas dujinis amoniakas, po to 15 min. leidžiamas suspaustas oras, kad pašalintų amoniako perteklių. Nugarinus tirpiklį vakuume, gauta kieta raudona medžiaga gryninama preparatyvinės plonasluoksnės chromatografijos būdu silikagelio plokštelėje (eliuentas: CH₂Cl₂/heptanas = 90/10). Gauna 20,5 mg raudonų miltelių, 2-
 10 amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-fluornaftaleno ir 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-8-fluornaftaleno mišinį.

Išeiga: 77 %.

Lydimosi temperatūra: 208 °C

Rf: 0,44 (dichlormetanas)

15 MS (APCl-); m/z 269, 271 (M⁺)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

7,98 (d, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 7,63 Hz)

7,64 (m, 1H, H-6 arba H-7)

7,31 (dd, 1H, H-6 arba H-7, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = J_{H-F} = 8,55 Hz)

20 6,40-5,00 (pl, 2H, NH₂)

IR (KBr); ν (cm⁻¹)

3466, 3355 (NH₂), 1778, 1633 (C=O).

4,9-Dihidro-4,9-diokso-5-fluor-2-(2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas ir

25 4,9-dihidro-4,9-diokso-8-fluor-2-(2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas

[0,15 g (0,55 mmol; 1,0 ekv.) 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-fluornaftaleno ir 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-8-fluornaftaleno mišinio
 25 ml vandens pridėdama 0,33 g (1,38 mmol; 2,5 ekv.) natrio sulfido
 30 nonahidrato. Raudona suspensija 30 min. kaitinama 80 °C temperatūroje, kol

gaunamas tamsiai mėlynas tirpalas; tuomet pridedama 0,1 ml (1,1 mmol; 2,0 ekv.) 2-furaldehido, ir tirpalas maišomas dar 90 min. 80 °C temperatūroje. Gautas tamsiai rudas tirpalas paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros, po to pridedama keletas lašų ledinės acto rūgšties. Susidariusios kaštoninės spalvos nuosėdos nufiltruojamos, praplaunamos tris kartus vandeniu ir išdžiovinamos. Gautas produktų mišinys gryninamas preparatyvinės plonasluoksnės chromatografijos pagalba (silikagelis 2 mm; eliuentas: dichlormetanas/heptanas/etilo acetatas - 80/10/10); po to laukiamų junginių du izomerai atskiriami preparatyvinės plonasluoksnės chromatografijos pagalba (silikagelis 2 mm; eliuentas: dichlormetanas) ir gauna 0,020 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-5-fluor-2-(2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolo ir 4,9-dihidro-4,9-diokso-8-fluor-2-(2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolo mišinio oranžinių kristalų pavidale.

Išeiga: 12 % (izomerų santykis 47/53).

15

Mažiau polinis produktas:

Lydymosi temperatūra: >260 °C

Rf: 0,34 (dichlormetanas)

20 MS (APCl+); m/z 300 (M⁺H⁺)

¹H-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)

8,09 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 8,24 Hz, J_{H5-H7} arba J_{H6-H8} = 1,22 Hz)

25 7,75 (td, 1H, H-6 arba H-7, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = J_{H6-H7} = 7,94 Hz, J_{H-F} = 4,58 Hz)

7,65 (dd, 1H, H-5', J_{H3'-H5'} = 0,92 Hz, J_{H4'-H5'} = 1,84 Hz)

7,46 (ddd, 1H, H-6 arba H-7, J_{H-F} = 10,98 Hz, J_{H6-H7} = 8,24 Hz, J_{H5-H7} arba J_{H6-H8} = 1,22 Hz)

7,35 (d, 1H, H-3', J_{H3'-H4'} = 3,67 Hz)

6,63 (dd, 1H, H-4', $J_{H3'-H4'} = 3,67$ Hz, $J_{H4'-H5'} = 1,84$ Hz)

IR (KBr): ν (cm^{-1})

1680 ir 1655 (C=O).

5 Labiau polinis produktas:

Lydymosi temperatūra: >260 °C

Rf: 0,28 (dichlormetanas)

MS (APCl+); m/z 300 (M^+H^+)

10 ^1H -BMR (CD_2Cl_2): δ (m.d.)

8,02 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} arba $J_{H7-H8} = 7,63$ Hz, J_{H5-H7} arba $J_{H6-H8} = 1,22$ Hz)

7,73 (td, 1H, H-6 arba H-7, J_{H5-H6} arba $J_{H7-H8} = J_{H6-H7'} = 8,24$ Hz; $J_{HF'} = 4,58$ Hz)

15 7,64 (dd, 1H, H-5', $J_{H3'-H5'} = 0,91$ Hz, $J_{H4'-H5'} = 1,83$ Hz)

7,46 (ddd, 1H, H-6 arba H-7, $J_{HF'} = 11,29$ Hz, J_{H5-H6} arba $J_{H7-H8} = 8,54$ Hz, $J_{H5-H7'}$ arba $J_{H6-H8'} = 1,22$ Hz)

7,37 (d, 1H, H-3', $J_{H3'-H4'} = 3,66$ Hz)

6,64 (dd, 1H, H-4', $J_{H3'-H4'} = 3,66$ Hz, $J_{H4'-H5'} = 1,83$ Hz)

20 IR (KBr): ν (cm^{-1})

1680 ir 1655 (C=O).

54 ir 55 pavyzdžiai

25 6-Chlor-4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas ir
7-chlor-4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas

| 435 mg (1,79 mmol) 2-amino-3,6-dichlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno ir 2-amino 3,7-dichlor-1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno mišinį

kambario temperatūroje argono atmosferoje pridedama 1,72 g (7,16 mmol) natrio sulfido nonahidrato 15 ml natrio karbonato tirpalo, pH 10,6. Pakaitinus 30 min. 60 °C temperatūroje argono atmosferoje, į reakcijos mišinį pridedama 296 ml (3,58 mmol) 2-furaldehido, reakcijos mišinys pamėlynuoja. Pavirinus 15 min. su grįžtamu šaldytuvu, argono srovė nutraukiama, ir reakcijos mišinys praskiedžiamas 250 ml vandens ir 3 kartus ekstrahuojamas 150 ml dichlormetano. Organinė fazė praplaunama 300 ml vandens, nugarinus iki sausumo, gauna 450 mg 6-chlor-4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolo ir 7-chlor-4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolo mišinio oranžinių kristalų pavidale.

Du izomerai atskiriami sumaišius su silikagelio sluoksniu (silikagelis 40-60 mm, diametras 7 cm, aukštis 14 cm, eliuentas: dichlometanas/heptanas, 90/10); gauna 80 mg mažiau polinio produkto ir 150 mg labiau polinio produkto.

15

Mažiau polinis produktas:

Išeiga: 40 %

Lydymosi temperatūra: >260 °C

20

Rf: 0,42 (CH₂Cl₂/MeOH)

MS (APCl-); m/z 315 ir 317 (M-)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,28 (d, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H7} arba J_{H6-H8} = 2,08 Hz)

8,17 (d, 1H, H-5 arba H-8, J_{H7-H8} arba J_{H5-H6} = 8,31 Hz)

25

7,75 (dd, 1H, H-6 arba H-7, J_{H7-H8} arba J_{H5-H6} = 8,31 Hz, J_{H5-H7} arba J_{H6-H8} = 2,07 Hz)

7,65 (m, 1H, H-5')

7,46 (d, 1H, H-3', J_{H3'-H4'} = 3,74 Hz)

6,66 (dd, 1H, H-4', J_{H3'-H4'} = 3,74 Hz, J_{H3'-H5'} = 1,6 Hz)

30

¹³C-BMR (CDCl₃):δ (m.d.)

146,81 (C-5')
 134,72 (C-6 arba C-7)
 129,31, 128,53 (2C, C-5, C-8)
 114,75 ir 114,11 (2C, C-3', C-4')

5

IR (KBr): ν (cm^{-1})

1675 ir 1665 (C=O).

Labiau polinis produktas:

10

Išeiğa 26 %

Lydymosi temperatūra: >260 °C

Rf: 0,36 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99/1)

MS (APCl+); m/z 316 ir 318 (M^+H^+)

^1H -BMR (CDCl_3): δ (m.d.)

15

8,28 (d, 1H, H-5 arba H-8, $J_{\text{H}5-\text{H}6}$ arba $J_{\text{H}7-\text{H}8} = 8$ Hz, $J_{\text{H}5-\text{H}7}$ arba $J_{\text{H}6-\text{H}8} = 1,22$ Hz)

8,18 (d, 1H, H-5 arba H-8, $J_{\text{H}5-\text{H}7}$ arba $J_{\text{H}6-\text{H}8} = 1,84$ Hz)

7,77 (dd, 1H, H-6 arba H-7, $J_{\text{H}5-\text{H}6}$ arba $J_{\text{H}7-\text{H}8} = 8,04$ Hz, $J_{\text{H}5-\text{H}7'}$ arba $J_{\text{H}6-\text{H}8'} = 1,84$ Hz)

20

7,67 (1s, 1H, H-5')

7,47 (d, 1H, H-3', $J_{\text{H}3'-\text{H}4'} = 3,45$ Hz)

6,66 (m, 1H, H-4')

^{13}C -BMR (CDCl_3): δ (m.d.)

178,50, 177,90 (2C, C-4, C-9)

25

148,5 (C-2')

146,8 (C-5')

141,8 (C-6 arba C-7)

134,9 (C-6 arba C-7)

131,8 (2C, C-4a, C-8a)

130,09, 127,64 (2C, C-5, C-8)

114,80 (C-3')

114,11 (C-4')

IR (KBr): ν (cm^{-1})

5 1675 ir 1650 (C=O).

56 pavyzdys

10 4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-5-metoksinafto[2,3-d]tiazolas arba
4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-8-metoksinafto[2,3-d]tiazolas

Į 3,64 g (12,9 mmol) 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metoksinaftaleno ir 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metoksinaftaleno mišinį inertinėje atmosferoje pridedama 140 ml vandeninio tirpalo, turinčio 7,74
15 g (32,2 mmol) natrio sulfato nonahidrato. Gauta suspensija kaitinama 82 °C temperatūroje, kol gaunamas rašalo mėlynumo tirpalas; po to į reakcijos mišinį pridedama 2,1 ml (25,8 mmol) 2-furaldehido. Mišinys palaipsniui įgyja plytos raudonumo spalvą. Po 1,25 val. į reakcijos mišinį pridedama 6,73 g (38,7 mmol) natrio hidrosulfito ir palaipsniui iškrenta kaštoninės spalvos nuosėdos.
20 Nuosėdos filtruojamos aukštoje temperatūroje per stiklo filtrą ir praplaunamos vandeniu. Nevalytas produktas perkristalinamas iš DMF. Antrą kartą perkristalinama iš dichlormetano. Filtratą nugarinus vakuume, jis toliau gryninamas praleidžiant per silikagelį (pagrindas: silikagelis 6-35 μm ; supusiausvyrinta CH_2Cl_2 /heptanu 80/20; eliuentas: CH_2Cl_2 /MeOH, nuo 100/0 iki
25 90/10). Gauta kieta medžiaga praplaunama heptanu, nuspalvinama virš kaulų anglies dichlormetane ir filtruojama per mikroporinį filtrą; nugarinus vakuume gauna 0,32 g 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-5-metoksinafto[2,3-d]tiazolo arba 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-8-metoksinafto[2,3-d]tiazolo oranžinių kristalų pavidale.

Išeiga: 8 %

Lydimosi temperatūra: >260 °C

Rf: 0,60 (CH₂Cl₂/MeOH, 98/2)

5 MS (APCl⁺); m/z 312 (M⁺H⁺)

¹H-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)

7,78 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H7-H8} = 7,63 Hz, J_{H6-H8} = 1,22 Hz)

7,65 (t, 1H, H-7 arba H-6, J_{H7-H8} = J_{H6-H7} = 7,62 Hz)

7,60 (dd, 1H, H-5', J_{H4'-H5'} = 1,53 Hz, J_{H3'-H5'} = 0,92 Hz)

10 7,33 (dd, 1H, H-6 arba H-7, α nuo metoksigrupės, J_{H6-H7} = 8,24 Hz, J_{H6-H8} arba J_{H5-H7} = 0,92 Hz)

7,31 (1s, 1H, H-3')

6,59 (dd, 1H, H-4', J_{H3'-H4'} = 3,67 Hz, J_{H4'-H5'} = 1,83 Hz)

3,96 (s, 3H, OCH₃)

15 IR (KBr): ν (cm⁻¹)

3112 (C-H); 1674 (C=O); 1655 (C=N).

57 pavyzdys

20 4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-5-hidroksinafto[2,3-d]tiazolas arba
4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-8-hidroksinafto[2,3-d]tiazolas

25 Į 230 mg (0,73 mmol) 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-5-metoksinafto[2,3-d]tiazolą arba 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-8-metoksinafto[2,3-d]tiazolo tirpalą 20 ml acto rūgšties pridedama 0,90 ml 47 % hidrobromo rūgšties (7,69 mmol). Reakcijos mišinys maišant virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 val. Atvėsinus iki kambario temperatūros, į reakcijos mišinį pridedama 30 ml vandens. Po to šis tirpalas ekstrahuojamas dichlormetanu. Organinė fazė plaunama vandeniu, kol pH tampa neutralus. Išdžiovinus kalcio

LT 4491 B

chloridu, organinė fazė nugarinama vakuume. Nevalytas reakcijos produktas gryninamas praleidžiant per silikagelį (pagrindas: silikagelis 6-35 μm ; eliuentas CH_2Cl_2). Produktas ištirpinamas dichlorethane ir nuspalvinamas virš kaulų anglies. Praplovus heptanu, gauna 110 mg 4,9-dihidro-4,9-dioakso-2-(2-furil)-5(arba 8)-hidroksinafto[2,3-d]tiazolo oranžinių miltelių pavidale.

Išeiga: 50 %

Lydimosi temperatūra: 257 °C

Rf: 0,50 (CH_2Cl_2)

10 MS (APCl+); m/z 298 (M^+H^+)

^1H -BMR (CD_2Cl_2): δ (m.d.)

12,25 (s, 1H, OH)

7,77 (dd, 1H, H-8 arba H-5, $J_{\text{H}7\text{-H}8}$ arba $J_{\text{H}5\text{-H}6} = 7,63$ Hz, $J_{\text{H}5\text{-H}7} = 1,22$ Hz)

7,70 (dd, 1H, H-5', $J_{\text{H}4'\text{-H}5'} = 1,84$ Hz, $J_{\text{H}3'\text{-H}5'} = 0,92$ Hz)

15 7,68 (t, 1H, H-7 arba H-6 β nuo hidroksigrupės, $J_{\text{H}7\text{-H}8}$ arba $J_{\text{H}5\text{-H}6} = 7,63$ Hz, $J_{\text{H}6\text{-H}7} = 8,23$ Hz)

7,41 (d, 1H, H-3', $J_{\text{H}3'\text{-H}4'} = 3,67$ Hz)

7,34 (dd, H-6 arba H-7 α nuo hidroksigrupės, $J_{\text{H}6\text{-H}7} = 8,23$ Hz, $J_{\text{H}6\text{-H}8}$ arba $J_{\text{H}5\text{-H}7} = 1,22$ Hz,)

20 6,69 (dd, 1H, H-4', $J_{\text{H}3'\text{-H}4'} = 3,66$ Hz, $J_{\text{H}4'\text{-H}5'} = 1,83$ Hz)

^{13}C -BMR (CDCl_3): δ (m.d.)

183,72 (1C, C-4 arba C-9)

177,73 (1C, C-9 arba C-4)

164,31 (1C, C-5 arba C-8)

25 163,45 (1C, C-2)

155,15 (1C, C-2')

148,41 (1C, C-3a)

146,68 (1C, C-5')

142,00 (1C, C-9a)

137,07 (1C, C-7 arba C-6; β nuo hidroksigrupės)

133,76 (1C, C-8a arba C-4a)

125,74 (1C, C-8 arba C-5)

120,32 (1C, C-6 arba C-7; α nuo hidroksigrupės)

5 115,69 (1C, C-4a, arba C-8a)

113,75 ir 114,07 (2C, 3C' ir C-4')

IR (KBr): ν (cm⁻¹)

3400 (OH); 3124 (C-H); 1644 (C=O); 1584 (C-C).

10 58 ir 59 pavyzdžiai

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-6-metoksinafto[2,3-d]tiazolas ir

4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-7-metoksinafto[2,3-d]tiazolas

15 | 2,00 g (7,1 mmol) 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metoksinaftaleno ir 3-amino-2-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metoksinaftaleno mišinį inertinėje atmosferoje pridedama 75 ml vandeninio tirpalo, turinčio 4,25 g (17,7 mmol) natrio sulfato nonahidrato. Gauta suspensija kaitinama 82 °C temperatūroje, kol palaipsniui ištirpęs naftochinonas duoda rašalo mėlynumo

20 tirpalą; po to į reakcijos mišinį pridedama 1,2 ml (14,2 mmol) 2-furaldehido. Mišinys plaipsniui įgyja plytos raudonumo spalvą. Po 1,5 val., atšaldžius iki 50 °C, į reakcijos mišinį pridedama 2,45 g (14,2 mmol) natrio hidrosulfito ir palaipsniui iškrenta kaštoninės spalvos nuosėdos. Nuosėdos filtruojamos aukštoje temperatūroje per stiklo filtrą ir praplaunamos vandeniu, kol

25 praplovimo vanduo lieka bespalvis. Išdžiovinus krosnyje sumažintame slėgyje, nevalytas produktas gryninamas praleidžiant per silikagelį (silikagelis 6-35 μ m; eliuentas: CH₂Cl₂/MeOH, 98/2). Gauna 1,15 g (3,7 mmol) 9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-6-metoksinafto[2,3-d]tiazolo ir 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-7-metoksinafto[2,3-d]tiazolo mišinio.

LT 4491 B

Du izomerai atskiriami chromatografuojant mišinį tris kartus žemame slėgyje (silikagelis 6-35 μm , eliuentas: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99/1). Nublukinus spalvą ir perkristalinius kiekvieną izomerą iš dichlormetano, gauna 0,210 g labiau polinio izomero oranžinių kristalų ir 0,300 g mažiau polinio izomero oranžinių kristalų.

Labiau polinis produktas

Išeiga: 9,5 %

10 Lydymosi temperatūra: $>260\text{ }^\circ\text{C}$

Rf: 0,58 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 90/10)

MS (I.E.): m/z 311 (M^+)^{*}

^1H -BMR (CD_2Cl_2): δ (m.d.)

8,22 (d, 1H, H-8 arba H-5, $J_{\text{H}5\text{-H}6}$ arba $J_{\text{H}7\text{-H}8} = 8.85\text{ Hz}$)

15 7,69 (sl, 1H, H-5')

7,66 (d, 1H, H-5 arba H-8 α nuo metoksigrupės, $J_{\text{H}5\text{-H}7}$ arba $J_{\text{H}6\text{-H}8} = 2.74$

Hz)

7.40 (d, 1H, H-3', $J_{\text{H}3'\text{-H}4'} = 3.66\text{ Hz}$)

7.27 (dd, 1H, H-7 arba H-6, $J_{\text{H}5\text{-H}6}$ arba $J_{\text{H}7\text{-H}8} = 8.55\text{ Hz}$, $J_{\text{H}6\text{-H}8}$ arba $J_{\text{H}5\text{-H}7}$

20 = 2.45 Hz)

6.68 (dd, 1H, H-4', $J_{\text{H}3'\text{-H}4'} = 3.66\text{ Hz}$, $J_{\text{H}4'\text{-H}5'} = 1.83\text{ Hz}$)

3.98 (s, 3H, CH_3O 6 arba 7 padėtyje)

IR (KBr) : ν (cm^{-1})

1675 (C=O), 1650 (C=N), 1589

25

Mažiau polinis produktas

Išeiga: 13,5 %

Lydymosi temperatūra: $>260\text{ }^\circ\text{C}$

Rf: 0,68 (CH₂Cl₂/AcOEt, 90/10))

MS (I.E.): m/z 311 (M⁺)^{*}

¹H-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)

8.15 (d, 1H, H-8 arba H-5, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 8.55 Hz)

5 7.73 (d, 1H, H-5 arba H-8 α nuo metoksigrupės, J_{H5-H7} arba J_{H6-H8} = 2.75 Hz)

7,68 (d, 1H, H-5', J_{H4'-H5'} = 1.83 Hz)

7.38 (d, 1H, H-3', J_{H3'-H4'} = 3.67 Hz)

10 7.25 (dd, 1H, H-7 arba H-6, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 8.55 Hz, J_{H6-H8} arba J_{H5-H7} = 2.75 Hz)

6.68 (dd, 1H, H-4', J_{H3'-H4'} = 3.66 Hz, J_{H4'-H5'} = 1.83 Hz)

3.69 (s, 3H, CH₃O 6 arba 7 padėtyje)

IR (KBr) : ν (cm⁻¹)

1681 (C=O), 1645 (C=N), 1586.

15

60 ir 61 pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-dioksa-2-(2-furil)-6-metilnafto[2,3-d]tiazolas ir

4,9-dihidro-4,9-dioksa-2-(2-furil)-7-metilnafto[2,3-d]tiazolas

20

Tarpiniai sintezės produktai:

2-Amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksa-6-metilnaftalenas ir 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksa-7-metilnaftalenas

25

[tirpalą, susidedantį iš 6,00 g (25 mmol, 1,0 ekv) 2-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksa-6-metilnaftaleno (CAS Nr. 87 170-60-3) ir 2-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioksa-7-metilnaftaleno mišinio ir 250 ml ledinės acto rūgšties, per vieną kartą sudedama 2,60 g (40 mmol, 1,6 ekv.) natrio nitrido, ištirpinto 16 ml distiliuoto

vandens. Šis mišinys kaitinamas 80 °C temperatūroje 5 val.; jo spalva pakinta nuo geltonos į oranžinę. Atšaldžius, reakcijos mišinys nugarinamas iki sausumo, gautas produktas gryninamas silikageliu (pagrindas: silikagelis 6-35 μm, d - 10 cm, h - 5 cm, kietas sluoksnis, eliuentas: heptanas/etilo acetatas, 5 92/8), nugarinus tirpiklį, gauna 0,44 g 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-diokso-6-metilnaftaleno ir 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-diokso-7-metilnaftaleno mišinio raudonų kristalų pavidale.

Išeiga: 8 %

10 Rf: 0,38 (heptanas/dietilacetatas, 70/30)
 MS (APCl+); m/z 222/226 (M⁺H⁺)
¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)
 7,99 ir 7,95 (2d, 2H, protonai β padėtyje nuo CH₃, J = 7,93)
 7,87 (s, 2H, protonai α padėtyje nuo CH₃)
 15 7,56 ir 7,48 (2d, 2H, protonai α padėtyje nuo CH₃)
 2,49 ir 2,47 (2s, 6H, 2 x CH₃)

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-furil-6-metilnafto[2,3-d]-tiazolas ir 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-furil-7-metilnafto[2,3-d]-tiazolas

20

Į tirpalą, susidedantį iš 1,3 g (5,4 mmol, 6,0 ekv.) natrio sulfido nonahidrato ir 3,2 ml anksčiau pagaminto natrio hidroksido tirpalo, kurio pH 10,7, pridedama 0,2 g (0,9 mmol, 1,0 ekv) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-diokso-6-metilnaftaleno ir 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-diokso-7-25 metilnaftaleno mišinio. Ši suspensija, kaitinama 45 °C temperatūroje, per 30 min. pavirsta į mėlyną tirpalą; po to pridedama 149 μl (1,8 mmol, 2,0 ekv.) 2-furaldehido ir, po 15 min., 55 °C temperatūroje pridedama 97 μl (1,7 mmol, 1,9 ekv.) ledinės acto rūgšties. Reakcijos mišinį, kuris dabar yra kaštoninės spalvos, ekstrahuoja dichlormetanu 6x100 ml. Vandeninės fazės apjungiamos, 30 išdžiovinama magnio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama iki sausumo. Gautas

produktas gryninamas silikageliu (pagrindas: silikagelis 6-35 μm , h - 15 cm, \emptyset - 5 cm, kietas sluoksnis, eliuentas: heptanas/etilo acetatas, 90/10) ir, nugarinus tirpiklį, gauna 0,13 g dviejų izomerų 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-furil-6-metilnafto[2,3-d]-tiazolo ir 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-furil-7-metilnafto[2,3-d]-tiazolo mišinio oranžinių kristalų pavidale.

Po to izomerai atskiriami preparatyvinės plonasluoksnės chromatografijos pagalba (pagrindas: aliuminio oksidas, eliuentas: dichlormetanas/heptanas, 70/30).

10 Išėiga: 48,8 % (dviejų izomerų mišinys)

Labiau polinis produktas

Rf: 0,42 (dichlormetanas/heptanas, 70/30, aliuminio oksidas)

15 MS (APCl⁺); m/z 296 (M⁺H⁺)

¹H-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)

8,20 (d, 1H, H-5 arba H-8, β padėtyje nuo CH₃, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 7.93

Hz)

8,05 (m, 1H, H-5 arba H-8 α nuo CH₃)

20 7,73 (dd, 1H, H-5' J_{H4'-H5'} = 1,83 Hz, J_{H3'-H5'} = 0,61 Hz)

7,67 (d, 1H, H-6 arba H-7, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 7.94 Hz, α nuo CH₃)

7,44 (dd, 1H, H-3', J_{H3'-H4'} = 3,66 Hz, J_{H3'-H5'} = 0,61 Hz)

6,72 (dd, 1H, H-4', J_{H3'-H4'} = 3,66 Hz, J_{H4'-H5'} = 1,83 Hz)

2,57 (s, 3H, CH₃)

25 ¹³C-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)

146,41 (1C, C-5')

135,31 (1C, C-6 arba C-7, α nuo CH₃)

127,99 (1C, C-5 arba C-8)

127,55 (1C, C-5 arba C-8)

113,70 (1C, C-3')

113,59 (1C, C-4')

21,94 (1C, CH₃)

5 Mažiau polinis produktas

Rf: 0,50 (dichlormetanas/heptanas, 70/30, aliuminio oksidas)

MS (APCl+); m/z 296 (M⁺H⁺)

¹H-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)

10 8,01 (m, 2H, H-5, H-8)

7,60 (dd, 1H, H-5' J_{H4'-H5'} = 1,83 Hz, J_{H3'-H5'} = 0,61 Hz)

7,53 (d, 1H, H-6 arba H-7, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 7.33 Hz, α nuo CH₃)

7,31 (dd, 1H, H-3', J_{H3'-H4'} = 3,66 Hz, J_{H3'-H5'} = 0,61 Hz)

6,60 (dd, 1H, H-4', J_{H3'-H4'} = 3,66 Hz, J_{H4'-H5'} = 1,83 Hz)

15 2,46 (s, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂):δ (m.d.)

176,28 (2C, C=O)

145,99 (1C, C-5')

134,64 (1C, C-6 arba C-7, α nuo CH₃)

20 127,94 (1C, C-5 arba C-8)

126,83 (1C, C-5 arba C-8)

113,24 (1C, C-3')

113,18 (1C, C-4')

21,74 (1C, CH₃)

25

62 ir 63 pavyzdžiai

4,9-Dihidro-4,9-diokso-6-metil-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas ir
4,9-dihidro-4,9-diokso-7-metil-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas

30

Į tirpalą, susidedantį iš 1,3 g (5,4 mmol, 6,0 ekv.) natrio sulfido nonahidrato ir 3,2 ml anksčiau pagaminto natrio hidroksido tirpalo, kurio pH 10,7, pridedama 0,5 g (0,9 mmol, 1,0 ekv) 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioakso-6-metilnaftaleno ir 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioakso-7-
5 metilnaftaleno mišinio. Ši suspensija, kaitinama 45 °C temperatūroje, per 30 min. pavirsta į mėlyną tirpalą; po to pridedama 184 µl (1,8 mmol, 2,0 ekv.) 2-benzaldehido. Pakaitinus 30 min., 55 °C temperatūroje, mišinys pažaliuoja. Pridėjus 291 µl (5,0 mmol, 5,5 ekv.) ledinės acto rūgšties, susidaro kaštoninės spalvos nuosėdos, kurios nufiltruojamos per porėtą stiklo filtrą, po to
10 praplaunamos dichlormetanu. Gautas produktas gryninamas silikageliu (pagrindas: silikagelis 6-35 µm, d = 5 cm, h = 5 cm, kietas sluoksnis, eliuentas: heptanas/etilo acetatas, 90/10) ir, nugarinus tirpiklį, gauna 0,90 g dviejų izomerų 4,9-dihidro-4,9-dioakso-6-metil-2-fenilnafto[2,3-d]-tiazolo ir 4,9-dihidro-4,9-dioakso-7-metil-2-fenilnafto[2,3-d]-tiazolo mišinio geltonų kristalų pavidale.
15 Po to izomerai atskiriami preparatyvinės plonasluoksnės chromatografijos pagalba (pagrindas: aliuminio oksidas, eliuentas: dichlormetanas/heptanas, 70/30).

Išiega: 33 % (dviejų izomerų mišinys)

20

Labiau polinis produktas

Rf: 0,42 (dichlormetanas/heptanas, 70/30, aliuminio oksidas)

MS (APCl+); m/z 296 (M⁺H⁺)

25

¹H-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)

8,10 (d, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 7.63 Hz)

8,03 (m, 1H, H-2' ir H-6')

7,93 (pl s, 1H, H-5 arba H-8, α nuo CH₃)

7,55 (d, 1H, H-6 arba H-7, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 7,93 Hz)

30

7,46 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')

	2,45 (s, 3H, CH ₃)
	¹³ C-BMR (CD ₂ Cl ₂):δ (m.d.)
	135,36 (1C, C-6 arba C-7)
	132,60 (1C, C-4')
5	129,65 (2C, C-2', C-6')
	128,01 (1C, C-5 arba C-8)
	127,90 (2C, C-3', C-5')
	127,55 (1C, C-5 arba C-8)
	21,93 (1C, CH ₃).
10	
	Mažiau polinis produktas
	Rf: 0,62 (dichlormetanas/heptanas, 70/30, aliuminio oksidas)
	MS (APCl+); m/z 296 (M ⁺ H ⁺)
15	¹ H-BMR (CD ₂ Cl ₂): δ (m.d.)
	8,09-8,00 (m, 4H, H-5, H-8, H-2', H-6')
	7,53 (d, 1H, H-6 arba H-7, J _{H5-H6} arba J _{H7-H8} = 7.93 Hz)
	7,46 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')
	2,46 (s, 3H, CH ₃)
20	¹³ C-BMR (CD ₂ Cl ₂):δ (m.d.)
	134,98 (1C, C-6 arba C-7)
	132,59 (1C, C-4')
	129,66 (2C, C-2', C-6')
	128,36 (1C, C-5 arba C-8)
25	127,90 (2C, C-3', C-5')
	127,25 (1C, C-5 arba C-8)
	22,0 (1C, CH ₃).
30	

64 ir 65 pavyzdžiai

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-furil-5-metilnafto[2,3-d]-tiazolas ir 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-furil-8-metilnafto[2,3-d]-tiazolas

5

Tarpiniai sintezės produktai:

2,3-Dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metilnaftalenas

10 | 14,5 g (84 mmol, 1 ekv.) 1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metilnaftaleno 200 ml anglies tetrachlorido pridedama 17,2 ml (337 mmol, 4 ekv.) bromo. Tirpalas paraudonuoja, tuomet pridedama 22,94 g (168 mmol, 2 ekv.) natrio acetato. Pavirinus su grįžtamu šaldytuvu 96 val., reakcijos mišinys nufiltruojamas, praplaunamas anglies tetrachloridu ir nugarinama iki sausumo; produktas
15 gryninamas praleidžiant per silikagelį ($\varnothing = 6,5$ cm, aukštis = 5 cm, kietas sluoksnis, pagrindas = silikagelis, eliuentas CH_2Cl_2); nugarinus iki sausumo, gauna oranžiškai kaštoninio rudumo pastą. Po pirmo perkristalinimo iš dichlormetano gauna 8,25 g 2,3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metilnaftaleno geltonų kristalų pavidale; po antro perkristalinimo iš acetonitrilo gauna 11,90 g
20 2,3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metilnaftaleno geltonų kristalų pavidale.

Išeiga: 72 %

Rf: 0,70 (etilo acetatas/heptanas, 50/50)

MS (APCl⁻); m/z 296 (M⁺)

25

¹H-BMR (CD_2Cl_2): δ (m.d.)

8,11 (dd, 1H, H-8, $J_{\text{H}7-\text{H}8} = 7,02$ Hz, $J_{\text{H}6-\text{H}8} = 1,53$ Hz)

7,63 (m, 2H, H-6, H-7)

2,76 (s, 3H, CH_3)

IR (KBr) : ν (cm^{-1})

30

1670 (C=O), 1570 (C=C).

2-Amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metilnaftalenas

2-Amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-8-metilnaftalenas

5 | 8 g (24 mmol, 1 ekv.) 2,3-dibrom -1,4-dihidro-1,4-dioksonaftaleno
 pridėdama 200 ml (3,5 mmol, 6,85 ekv.) ledinės acto rūgšties, po to 2,52 g (38
 mmol) natrio nitrido, ištirpinto 17,5 ml vandens. Pakaitinus 12 val. 70 °C
 temperatūroje, tirpalas paraudonuoja. Reakcijos mišinys atšaldomas ir
 išgarinamas iki sausumo, produktas gryninamas praleidžiant per silikagelį (Ø =
 10 5 cm, aukštis = 5 cm, kietas sluoksnis, pagrindas = silikagelis, eliuentas - etilo
 acetato/heptano koncentracijų gradientas nuo 10/90 iki 20/80). Gauna 525 mg
 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metilnaftaleno ir 2-amino-3-brom-1,4-
 dihidro-1,4-diokso-8-metilnaftaleno mišinio raudonai oranžinių kristalų pavidale.

15 | Išeiga: 8 %

Rf: 0,58 (etilo acetatas/heptanas, 50/50)

MS (APCl-); m/z 264 266 (M)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,12 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H7-H8} arba J_{H5-H6} = 7,32 Hz)

20 7,58 (t, 1H, H-6 arba H-7, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 7,63 Hz)

7,44 (d, 1H, H-6 arba H-7, J_{H7-H8} arba J_{H5-H6} = 7,63 Hz)

2,74 (s, 3H, CH₃).

25 | 4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-furil-5-metilnafto[2,3-d]-tiazolas ir 4,9-dihidro-
 4,9-diokso-2-furil-8-metilnafto[2,3-d]-tiazolas

| tirpalą, susidedantį iš 1,35 g (5,63mmol) natrio sulfido nonahidrato ir
 3,38 ml (1,8 x 10⁻¹ mol) anksčiau pagaminto natrio hidroksido tirpalo, kurio pH
 9, pridėdama 0,25 g (0,93 mmol) 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-
 30 metilnaftaleno ir 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-8-metilnaftaleno

mišinio. Ši suspensija, kaitinama 45 °C temperatūroje, per 40 min. pavirsta į mėlyną tirpalą; po to pridedama 156 ml (1,87 mmol) 2-furaldehido. Pakaitinus 15 min. 55 °C temperatūroje, pridedama 102 μl (1,178 mmol) ledinės acto rūgšties. Reakcijos mišinys, kuris dabar yra kaštoninės spalvos, ekstrahuojamas 2x100 ml dichlormetanu, džiovinama magnio sulfatu, nufiltruojama ir išgarinama iki sausumo. Gautas produktas gryninamas silikageliu (eliuentas: dichlormetano/heptano koncentracijų gradientas nuo 50/50 iki 70/30).

Gauna 0,51 g (18 %) 4,9-dihidro-4,9-dioksa-2-furil-5-metilnafto[2,3-d]-tiazolo ir 4,9-dihidro-4,9-dioksa-2-furil-8-metilnafto[2,3-d]-tiazolo mišinio. Izomerai išskirstomi preparatyvinės plonasluoksnės chromatografijos pagalba (pagrindas: aliuminio oksidas, eliuentas: dichlormetanas/heptanas) į mažiau polinį produktą ir labiau polinį produktą.

15 Mažiau polinis produktas

Rf: 0,61 (dichlormetanas/heptanas, 70/30, aliuminio oksidas)

MS (APCl⁺); m/z 296 (M⁺H⁺)

¹H-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)

20 8,07 (d, 1H, H-5 arba H-8 γ nuo CH₃, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 9,55 Hz)

7,58 (m, 3H, H-6 ir H-7 α ir β nuo CH₃ ir H-5')

7,32 (d, 1H, H-3', J_{H3'-H4'} = 3,32 Hz)

6,60 (dd, 1H, H-4', J_{H3'-H4'} = 3,1 Hz, J_{H4'-H5'} = 1,2 Hz)

2,77 (s, 3H, CH₃)

25 ¹³C-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)

145,24 (1C, C-5')

137,82-132,24 (2C, C-6 ir C-7)

124,90 (1C, C-5 arba C-8)

112,54 ir 112,44 (2C, C-3' ir C-4').

30

Labiau polinis produktas

Rf: 0,53 (dichlormetanas/heptanas, 70/30, aliuminio oksidas)

MS (APCl+); m/z 296 (M⁺H⁺)

- 5 ¹H-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)
- 8,07 (d, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 4,98 Hz, J_{H5-H7} arba J_{H6-H8} = 1,5 Hz)
- 7,60 (m, 3H, H-6 ir H-7 α ir β nuo CH₃ ir H-5')
- 7,32 (d, 1H, H-3', J_{H3'-H4'} = 3,73 Hz)
- 10 6,45 (dd, 1H, H-4', J_{H3'-H4'} = 3,32 Hz, J_{H4'-H5'} = 1,66 Hz)
- 2,77 (s, 3H, CH₃)
- ¹³C-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)
- 189,69 ir 184,57 (2C, C-4 ir C-9)
- 145,38 (1C, C-5')
- 15 129,29 (1C, C-6 arba C-7 β nuo CH₃)
- 126,04-132,24 (1C, C-6 arba C-7 α nuo CH₃)
- 123,45 (1C, C-5 arba C-8 δ nuo CH₃)
- 113,67 ir 113,57 (2C, C-3' ir C-4')
- 23,39 (1C, CH₃)

20

66 ir 67 pavyzdžiai

4,9-Dihidro-4,9-diokso-5-metil-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas ir

4,9-dihidro-4,9-diokso-8-metil-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas

25

Į tirpalą, susidedantį iš 1,35 g (5,63 mmol, 6 ekv.) natrio sulfido nonahidrato ir 3,38 ml (890 mmol, 193 ekv.) anksčiau pagaminto natrio hidroksido tirpalo, kurio pH 9, pridedama 0,25 g (0,93 mmol) 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metilnaftaleno ir 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-8-metilnaftaleno mišinio. Ši suspensija, kaitinama 45 °C temperatūroje,

30

per 30 min. pavirsta į mėlyną tirpalą; po to pridedama 191 ml (1,87 mmol, 2 ekv.) benzaldehido. Pakaitinus 15 min. 55 °C temperatūroje, pridedama 102 µl (1,78 mmol) ledinės acto rūgšties. Reakcijos mišinys, kuris dabar yra kaštoninės spalvos, ekstrahuojamos 3x100 ml dichlormetanu, plaunama vandeniu iki neutralios reakcijos, džiovinama magnio sulfatu, gauna 38 mg (13 %)

5 nevalyto produkto.

Gautas produktas gryninamas preparatyvinės plonasluoksnės chromatografijos būdu (pagrindas aliumino oksidas, eliuentas: dichlormetanas/heptanas 70/30); gauna du produktus: 4,9-dihidro-4,9-diokso-5-metil-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolą ir 4,9-dihidro-4,9-diokso-8-metil-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolą.

10

Mažiau polinis produktas

15 Rf: 0,58 (dichlormetanas/heptanas, 70/30, aliuminio oksidas)
MS (IE); m/z 305 (M⁺)^{*}
¹H-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)
8,07 (m, 3H, H-2', H-6', H-5 arba H-8)
7,61 (m, 2H, H-6, H-7)
20 7,49 (m, 2H, H-3', H-5')
7,30 (m, 1H, H-4')
2,76 (s, 3H, CH₃)

Labiau polinis produktas

25 Rf: 0,51 (dichlormetanas/heptanas, 70/30, aliuminio oksidas)
MS (IE); m/z 305 (M⁺)^{*}
¹H-BMR (CD₂Cl₂): δ (m.d.)
8,07 (m, 3H, H-2', H-6', H-5 arba H-8 γ nuo CH₃)
30 7,60 (m, 2H, H-6, H-7)

7,49 (m, 2H, H-3', H-5')

7,30 (m, 1H, H-4')

2,77 (s, 3H, CH₃)

5 a pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-dioakso-2-metil-1H-nafto[2,3-d]imidazolas

Šaltinis: CA 67 97905t

10 Išėiga 76 %

Lydymosi temperatūra: >260 °C

Rf: 0,44 (CH₂Cl₂/metanolis, 97/3))

MS (I.E.): m/z 212 (M⁺)^{*}

¹H-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)

15 13,74 (s, 1H, NH)

8,05 (dd, 2H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} = J_{H7-H8} = 8,85 Hz, J_{H5-H7} = J_{H6-H8} = 1,73 Hz)

7,82 (m, 2H, H-6, H-7)

2,45 (s, 3H, CH₃)

20 ¹³C-BMR (CD₂Cl₂):δ (m.d.)

178,15; 176,53 (2C, C-4, C-9)

153,80 (1C C-2)

137,14 (1C, C-3a)

133,98, 133,99 (2C, C-6, C-7)

25 133,27, 133,10, 132,84 (3C, C-8a, C-9a, C-4a)

126,82 (2C, C-5, C-8)

14,01 (1C, CH₃)

IR (KBr) : ν (cm⁻¹)

3134-2897 (NH); 1678, 1672 (C=O).

30

b pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-metil-1-fenil-1H-nafto[2,3-d]imidazolas

- 5 Šaltinis: CA 67 97905t
 Išeiga: 72 %
 Lydymosi temperatūra: 242 °C
 Rf: 0,43 (CH₂Cl₂/metanolis, 99/1)
 MS (I.E.): m/z 288 (M⁺)^{*}
- 10 ¹H-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)
 8,23 (d, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 6,71 Hz)
 7,90 (d, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 6,71 Hz)
 7,68 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')
 7,60 (m, 2H, H-6, H-7)
- 15 7,37 (m, 2H, H-2', H-6')
 2,40 (s, 3H, CH₃)
¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)
 179,13; 175,03 (2C, C-4, C-9)
 153,66 (1C, C-2)
- 20 143,14 (1C, C-1')
 135,11 (1C, C-3a)
 133,68, 133,51 (2C, C-6, C-7)
 133,15, 133,01, 132,63 (3C, C-8a, C-9a, C-4a)
 129,95, 129,69 (3C, C-3', C-4', C-5')
- 25 126,93, 126,76, 126,43 (4C, C-2', C-6', C-5, C-8)
 13,77 (1C, CH₃)
 IR (KBr) : ν (cm⁻¹)
 1674, 1663 (C=O).

c pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-metil-1-fenil-1H-nafto[2,3-d]imidazolo sulfatas

- 5 Šaltinis: CA 68 8764b
Išėiga: 47 %
Lydymosi temperatūra: >260 °C
Rf: 0,53 (CH₂Cl₂/metanolis, 97,5/2,5)
¹H-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)
- 10 8,11 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 8,85 Hz, J_{H5-H7} arba J_{H6-H8} = 1,73 Hz)
8,00 (dd, 1H, H-5 arba H-8, J_{H5-H6} arba J_{H7-H8} = 8,85 Hz, J_{H5-H7} arba J_{H6-H8} = 1,73 Hz)
- 15 7,94 (m, 2H, H-6, H-7)
7,82 (m, 2H, H-2', H-6')
7,51 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')
5,54 (s, 1H, NH⁺)
2,30 (s, 3H, CH₃)
- 20 IR (KBr) : ν (cm⁻¹)
3414-2400 (plati NH⁺ juosta); 1736, 1681 (C=O).

d pavyzdys

- 25 4,9-Dihidro-4,9-diokso-1,2-dimetil-1H-nafto[2,3-d]imidazolas

- Šaltinis: CA 66 104957w
Išėiga: 70 %
Lydymosi temperatūra: >253 °C
30 Rf: 0,43 (CH₂Cl₂/metanolis, 98/2)

- MS (I.E.): m/z 288 (M⁺)^{*}
¹H-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)
 8,21, 8,09 (2m, 2H, H-5, H-8)
 7,70 (m, 2H, H-6, H-7)
 5 4,01 (s, 3H, CH₃)
 2,56 (s, 3H, CH₃)
¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)
 179,22; 178,44 (2C, C-4, C-9)
 154,46 (1C, C-2)
 10 134,18, 134,11 (2C, C-6, C-7)
 133,37, 133,17 (2C, C-4a, C-8a)
 127,37, 126,75 (2C, C-5, C-8)
 32,74 (1C, CH₃)
 13,64 (1C, CH₃)
 15 IR (KBr) : ν (cm⁻¹)
 1674 (C=O).

e pavyzdys

- 20 4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-fenil-1H-nafto[2,3-d]imidazolas

- Šaltinis: CA 68 8764b
 Išėiga: 34 %
 Lydimosi temperatūra: >260 °C
 25 Rf: 0,51 (CH₂Cl₂/dietilo acetatas, 90/10)
 MS (I.E.): m/z 274 (M⁺)
¹H-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)
 14,40 (s, 1H, NH)
 8,26 (2m, 2H, H-5, H-8)
 30 8,12 (m, 2H, H-2', H-6')

- 7,87 (m, 2H, H-6, H-7)
 7,54 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')
¹³C-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)
 179,13; 175,03 (2C, C-4, C-9)
 5 152,60 (1C, C-2)
 133,89 (2C, C-6, C-7)
 132,60 (2C, C-9a, C-3a)
 130,00 (2C, C-4a, C-8a)
 129,03 (3C, C-3', C-4', C-5')
 10 126,82, 126,32 (4C, C-5, C-8, C-2', C-6')
 IR (KBr) : ν (cm⁻¹)
 3232 (NH); 1681, 1664 (C=O).

f pavyzdys

15

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-fenilnafto[2,3-d]oksazolas

- Šaltinis: CA 87 53134z
 Išeiga: 75 %
 20 Lydymosi temperatūra: >260 °C
 Rf: 0,60 (CH₂Cl₂/heptanas, 80/20)
 MS (I.E.): m/z 275 (M⁺)
¹H-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)
 8,33 (d, 2H, H-2', H-6', J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 6,71 Hz)
 25 8,27 (m, 2H, H-5, H-8)
 7,82 (m, 2H, H-6, H-7)
 7,58 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')
¹³C-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)
 178,50; 173,05 (2C, C-4, C-9)
 30 167,76 (1C, C-2)

134,52, 132,99 (2C, C-6, C-7)

129,21 (3C, C-3', C-4', C-5')

128,33 (2C, C-2', C-6')

127,50, 127,04 (2C, C-5', C-8)

5 IR (KBr) : ν (cm⁻¹)

1693, 1678 (C=O).

g pavyzdys

10 4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(4-metilfenil)-nafto[2,3-d]oksazolas

Šaltinis: CA 87 53134z

Išeiga: 44 %

Lydymosi temperatūra: >260 °C

15 Rf: 0,50 (CH₂Cl₂)

MS (I.E.): m/z 289 (M⁺)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,27 (m, 2H, H-5, H-8)

8,23 (d, 2H, H-2', H-6', $J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 8,24$ Hz)

20 7,81 (m, 2H, H-6, H-7)

7,38 (m, 2H, H-3', H-5')

2,46 (s, 3H, CH₃)

¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

178,77; 173,80 (2C, C-4, C-9)

25 165,51 (1C, C-2)

143,95 (1C, C-3a)

135,80 (1C, C-4')

134,29, 132,12 (3C, C-1', C-6, C-7)

131,70, 131,38 (2C, C-4a, C-8a)

30 129,93, 128,28 (4C, C-2', C-3', C-5', C-6')

127,44, 126,99 (2C, C-5, C-8)
 122,41 (1C, C-1')
 21,81 (1C, CH₃)
 IR (KBr) : ν (cm⁻¹)
 5 1668, 1678 (C=O).

h pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-dioksa-2-metilnafto[2,3-d]tiazolas

10

Šaltinis: CA 120 270267z

Išėiga: 11 %

Lydimosi temperatūra: >260 °C

Rf: 0,41 (CH₂Cl₂/metanolis, 99/1)

15

MS (I.E.): m/z 229 (M⁺)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,33, 8,21 (dd, 2H, H-5, H-8, J_{H5-H6} = J_{H7-H8} = 8,85 Hz)

7,80 (m, 2H, H-6, H-7)

2,91 (s, 3H, CH₃)

20

¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

177,95; 176,95 (2C, C-4, C-9)

173,86 (1C, C-2)

153,10 (1C, C-3a)

142,14 (1C, C-9a)

25

133,90, 133,51 (2C, C-6, C-7)

132,06, 131,72 (2C, C-4a, C-8a)

127,29, 126,47 (2C, C-5, C-8)

19,83 (1C, CH₃)

IR (KBr) : ν (cm⁻¹)

30

1677, 1655 (C=O).

i pavyzdys

2-Amino-4,9-dihidro-4,9-dioksonafto[2,3-d]tiazolas

5

Šaltinis: CA 120 270267z

Išeiga: 96 %

Lydymosi temperatūra: >260 °C

Rf: 0,41 (CH₂Cl₂/metanolis, 96/4)

10

MS (I.E.): m/z 230 (M⁺)¹H-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)8,56 (s, 2H, NH₂)

8,03 (m, 2H, H-5, H-8)

7,83 (m, 2H, H-6, H-7)

15

¹³C-BMR (DMSO d₆): δ (m.d.)

178,04; 177,31 (2C, C-4, C-9)

173,45 (1C, C-2)

154,61 (1C, C-3a)

145,95 (1C, C-9a)

20

134,34, 134,03 (2C, C-6, C-7)

133,18, 132,24 (2C, C-4a, C-8a)

126,99, 125,97 (2C, C-5, C-8)

IR (KBr) : ν (cm⁻¹)3460, 3420 (NH₂), 1690, 1660 (C=O).

25

i pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas

30

Šaltinis: CA 67 11450f

Išeiga: 68 %

Lydimosi temperatūra: 249 °C

Rf: 0,45 (CH₂Cl₂)

MS (I.E.): m/z 291 (M⁺)

5 ¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

8,30, 8,21 (2dd, 2H, H-5, H-8, J_{H5-H6} = J_{H7-H8} = 8,85 Hz, J_{H6-H8} = J_{H5-H7} = 1,73 Hz)

8,14 (m, 2H, H-2', H-6')

7,83 (m, 2H, H-6, H-7)

10 7,56 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')

¹³C-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

178,45; 172,67 (2C, C-4, C-9)

134,82, 134,44 (2C, C-6, C-7)

133,50, 133,24, 132,74, 132,01 (4C, C-9a, C-1', C-4a, C-8a)

15 129,75, 128,01 (5C, C-2', C-3', C-4', C-5', C-6')

127,94, 127,18 (2C, C-5, C-8)

IR (KBr) : ν (cm⁻¹)

1675, 1660 (C=O).

20 k pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-diokso-2-(2-piridil)-nafto[2,3-d]tiazolas

Šaltinis: CA 109 130788t

25 Išeiga: 75 %

Lydimosi temperatūra: >260 °C

Rf: 0,60 (CH₂Cl₂/metanolis, 97/3)

MS (I.E.): m/z 292 (M⁺)

¹H-BMR (CDCl₃): δ (m.d.)

30 8,69 (d, 1H, H-6', J_{H5'-H6'} = 5,50 Hz)

8,47 (d, 1H, H-3', $J_{H3'-H4'} = 5,50$ Hz)

8,36, 8,26 (2dd, 2H, H-5, H-8, $J_{H5-H6} = J_{H7-H8} = 8,85$ Hz, $J_{H6-H8} = J_{H5-H7} = 1,73$ Hz)

7,82 (m, 3H, H-4', H-6, H-7)

5 7,46 (m, 1H, H-5')

^{13}C -BMR (CDCl_3): δ (m.d.)

178,17; 177,43 (2C, C-4, C-9)

158,76 (1C, C-ketv.)

151,11 (1C, C-6')

10 147,86 (1C, C-4')

134,77, 134,31 (2C, C-6, C-7)

133,50, 132,74, (2C, C-4a, C-8a)

128,04, 127,16 (2C, C-5, C-8)

121,15 (1C, C-3')

15 118,45 (1C, C-5')

IR (KBr) : ν (cm^{-1})

1688, 1667 (C=O).

Į pavyzdys

20

4,9-Dihidro-4,9-dioakso-2-(4-piridil)-nafto[2,3-d]tiazolas

Šaltinis: CA 109 130788t

Įšeiga: 75 %

25

Lydymosi temperatūra: >260 °C

Rf: 0,30 (CH_2Cl_2 /metanolis, 97/3)

MS (I.E.): m/z 292 (M^+)

^1H -BMR (CDCl_3): δ (m.d.)

8,84 (d, 2H, H-2', H-6', $J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 5,50$ Hz)

- 8,39, 8,26 (dd, 2H, H-5, H-8, $J_{H5-H6} = J_{H7-H8} = 8,85$ Hz, $J_{H6-H8} = J_{H5-H7} = 1,73$ Hz)
- 7,99 (d, 2H, H-3', H-5', $J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 5,50$ Hz)
- 7,84 (m, 2H, H-6, H-7)
- 5 ^{13}C -BMR (CDCl_3): δ (m.d.)
- 178,17; 172,50 (2C, C-4, C-9)
- 151,11 (2C, C-2', C-6')
- 134,77, 134,31 (2C, C-6, C-7)
- 133,50, 132,74, 132,01 (4C, C-9a, C-4', C-4a, C-8a)
- 10 128,04, 127,16 (2C, C-5, C-8)
- 121,04 (2C, C-3', C-5')
- IR (KBr) : ν (cm^{-1})
- 1688, 1667 (C=O).
- 15 m pavyzdys
- 4,9-dihidro-4,9-dioakso-2-pirolilnafto[2,3-d]tiazolas
- Šaltinis: CA 109 130788t
- 20 Išeiga: 17 %
- Lydimosi temperatūra: 208 °C (skyla)
- Rf: 0,44 (CH_2Cl_2 /etanolis, 99/1)
- MS (I.E.): m/z 292 (M^+)^{*}
- ^1H -BMR (CD_2Cl_2): δ (m.d.)
- 25 9,85 (1s, 1H, NH)
- 8,21, 8,17 (2dd, 2H, H-5, H-8, $J_{H5-H6} = J_{H7-H8} = 8,85$ Hz, $J_{H6-H8} = J_{H5-H7} = 1,73$ Hz)
- 7,79 (m, 2H, H-6, H-7)
- 7,07 (m, 1H, H-5')
- 30 6,96 (m, 1H, H-3')

6,35 (m, 1H, H-4')

IR (KBr) : ν (cm^{-1})

3286 (NH); 1676, 1647 (C=O).

5 n pavyzdys

4,9-Dihidro-4,9-dioksa-2-(2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas

Šaltinis: CA67 11450f

10 Išeiga: 48 %

Lydimosi temperatūra: >260 °C

Rf: 0,55 (CH_2Cl_2 /metanolis, 99,5/0,5)

MS (I.E.): m/z 281 (MH^+)

^1H -BMR (CDCl_3): δ (m.d.)

15 8,37, (dd, 1H, H-5, H-8, $J_{\text{H}5-\text{H}6}$ arba $J_{\text{H}7-\text{H}8} = 8,85$ Hz, $J_{\text{H}6-\text{H}8}$ arba $J_{\text{H}5-\text{H}7} = 1,73$ Hz)

8,23 (m, 1H, H-5, H-8)

7,81 (m, 2H, H-6, H-7)

7,65 (d, 1H, H-5', $J_{\text{H}4'-\text{H}5'} = 1,97$ Hz)

20 7,46 (d, 1H, H-3', $J_{\text{H}3'-\text{H}4'} = 3,94$ Hz)

6,65 (dd, 1H, H-4', $J_{\text{H}3'-\text{H}4'} = 3,94$ Hz, $J_{\text{H}4'-\text{H}5'} = 1,97$ Hz)

^{13}C -BMR (CDCl_3): δ (m.d.)

178,25; 177,90 (2C, C-4, C-9)

163,94 (2C, C-2)

25 155,25 (1C, C-2')

148,00 (1C, C-3a)

145,93 (1C, C-5')

140,62 (1C, C-9a)

134,34, 134,09 (2C, C-6, C-7)

30 133,13, 132,68, (2C, C-4a, C-8a)

	127,83, 126,91 (2C, C-5, C-8)
	113,80 (2C, C-3')
	113,34 (1C, C-4')
	IR (KBr) : ν (cm^{-1})
5	1683, 1658 (C=O).

Farmakologinės savybės

10

Šio išradimo junginių ir jų galimų druskų tyrimai parodė, kad jie pasižymi skirtingomis farmakologinėmis savybėmis. Taip antai, dauguma junginių selektyviai veikia tonizuojančiai į venas, o arterinę sistemą veikia tik esant koncentracijoms, daug didesnėms, negu koncentracijos, veikiančios venas, išskyrus kai kurias arterijas, konkrečiai, smegenų arterijas (miego arteriją, 15 galvos smegenų pagrindo arterija). Junginiai nepasižymi giminingumu arba pasižymi labai mažu giminingumu žinomiems farmakologiniams membranų receptoriams. Dar daugiau, jie didina kapiliarų atsparumą ir sumažina per didelį kraujagyslių pralaidumą, sukeltą tam tikrų uždegiminių agentų. Šios savybės 20 demonstruojamos atžvilgiu žinduolių, tokių kaip žiurkėnai, žiurkės, jūros kiaulytės ir triušiai, *in vitro* sąlygose (izoliuoti kraujo indai) ir *in vivo*.

Tyrimuose *in vitro* junginiai ištirpinami gryname vandenyje arba vandenyje, turinčiame DMSO (dimetilsulfoksido).

Tyrimuose *in vivo* junginiai įvedami intraveniškai arba intraperitoniškai 25 vandeninio tirpalo pavidale, kuris gali turėti arba neturėti DMSO, arba peroraliai, suspensijos 1 % karboksimetilceliuliozės pavidale, įvedant priverstiniu būdu 10 ml/kg porciją.

30

Farmakologinių tyrimų modeliai

Kontraktiliniai efektai

Susitraukimo efektai išmatuoti *in vitro* statinėse sąlygose kraujagyslių talpumo ar atsparumo žieduose iš kojos poodinės venos, šlaunies venos, jungo venos mezenterinės ir tuščiosios venos bei šlaunies, miego, galvos smegenų pagrindo arba mezenterinės arterijos, taip pat torakalinės arba abdominalinės aortos, iš žiurkių (Wistar, 200-250 g), triušių (Naujosios Zelandijos, 2-2,5 kg), jūros kiaulyčių (Dunkin Hartley 250-300 g).

Žiedai patalpinami į kamerą atskirtiems organams (25 ml talpumo kraujo indams ir 2,5 ml atsparumo kraujo indams pagal Mulvany) ir laikomi izometrinėse sąlygose dviejų stangrių siūlų, įvestų į kraujo indą, pagalba, vengiant pažeisti endotelį. Kraujo indai įmerkiami į modifikuotą Krebso tirpalą (NaCl - 118; KCl - 4,6; CaCl₂ - 2,5; MgSO₄ - 1,2; KH₂PO₄ - 1,17; NaHCO₃ - 25; gliukozės - 11 mM), nepertraukiamai aeruojama dujų mišiniu iš 95 % O₂ ir 5 % CO₂, esant pH = 7,4 ir termostatuojant 37 °C temperatūroje. Žiedai sureguliuojami optimalaus taško atžvilgiu, atsžvelgiant į slėgio-ilgio priklausomybę.

Susidarę slėgiai generuoja elektrinį signalą per jėgos sensoriaus tarpinį mazgą (Vestono tiltelį). Šis signalas sustiprinamas ir arba užrašomas savirašiu, arba pervedamas į skaitmeninį pavidalą kompiuteriniam apdorojimui (IOS, EMKA). Farmakologiniai tyrimai atlikti po keletos standartizuotų preliminarių susitraukimo stimuliacijų, naudojant depoliarizuojantį tirpalą (padidinto kalio kiekio tipo, gautą pakeičiant NaCl ekvimoliariniu KCl kiekiu), ir taikant pėrplovimą supusiausvyrinimą gryname fiziologiniame tirpale; endotelio buvimas tikrinamas pagal relaksaciją, sukeltą acetilcholino koncentracijos padidėjimo, stabilizavus išankstinį kraujagyslių susitraukimą. Susitraukinėjimo jėgų, susidariusių kraujo induose, priklausomybė nuo įvairių junginių iširta ramybės būklėje esančiuose arba elektriškai stimuliuojamuose kraujo induose (5-8 Hz), "fiziologiškai" depoliarizuojant padidintą kalio kiekį turinčiu tirpalu

(KCl: 20, 40 mM), noradrenalinu (didinant koncentracija), ir serotoninu (didinant koncentracija).

Susitraukimai išreiškiami jėgos mg arba procentais nuo maksimalaus susitraukimo depoliarizacijos padidinto kalio kiekio tirpalu metu.

5 Kontraktiliniai efektai taip pat išmatuoti *in vitro* dinaminio srauto sąlygose pagal slėgį, susidarantį kraujagyslės ložėje su pastovaus srauto perfuzija. Mezenteriniame lygyje selektyvi įtaka venoms ištirta arteriniame ir veniniame apytakos ratuose, naudojant dvigubos vienalaikės infuzijos ir atskiros infuzijos modelius, išdirbtus T. Warner (*British J. Pharmacol.*, 1990, Vol. 99, p. 427-433).

10 Du kraujotakos ratai atskiriami perpjaunant kraujo indus ir audinius išilgai žarnyno ribos. Per kraujotakos ratus praleidžiamas 37 °C temperatūros Krebso tirpalas, kuris aeruojamas mišiniu iš 95 % O₂ ir 5 % CO₂.

Arterinis ir veninis slėgiai *in vivo* išmatuoti anestezuotuose gyvuliukuose pagrindinėse sąlygose ir nutraukus cirkuliaciją dėl balioninio kateterio, įvesto į 15 kairįjį prieširdį, išbrinkimo. Sulaikius širdies kraujotaką, veninis tonusas (vidutinis cirkuliacinis užpildymo slėgis, esant pastoviam kraujo tūriui) apskaičiuojamas iš veninio ir arterinio slėgių, išmatuotų pusiausvyros sąlygomis ir pakoreguotų dėl santykinio skirtumo tarp tų apytakos ratų (*Samar & Coleman, Am. J. Physiol.*, 1978, Vol. 234, p. H94-100; *Yamamoto et al., Am. J. Physiol.*, 1980, Vol. 238, p. H823-828).

Sąmonę turintiems gyvuliukams arterinis slėgis matuojamas pagal 20 klasikinę Riva Rocci metodiką, analizuojant akustinę bangą, perduodamą arterijomis ir transformuotą keraminiu pjezolaidininku, įtaisytu žiurkės uodegoje, pašroviui nuo movos, kuri automatiškai pripučiama slėgio generatoriumi.

25 Mikrocirkuliaciniame lygyje variacijos smulkių venų ir smulkių arterijų pjūviuose ištirtos *in vivo* dorsalinėje odos ertmėje sąmonę turintiems žiurkėnams, rezultatus registruojant videomikroskopu (Leitz Ergolux mikroskopas su halogeniniu šviesos šaltiniu ir baltai-juodo vaizdo CD video kamera HPR 610) ir analizuojant kompiuteriu vaizdus (programa Visicap, Pack 30 ICAP).

Nuskausminus fenobarbitaliu (60 mg/kg įvedama intraperitoniškai), gyvuliuko nugara nuskutama taip, kad galima būtų ant nugaros pritaisyti stebėjimo kamerą (prof. Gebhard, Heidelbergas). Kruopščiai pašalinus tam tikro storumo odos sluoksnį, kuris gali trukdyti stebėjimui, prisiuvas dvi šios
5 kameros dalys. Įvedamas junginys kateteris intraveniniam produktų įvedimui 48 val. po operacijos.

Indukuoto kapiliarų hiperpralaidumo efektai.

Kraujagyslių pralaidumas tiriamas *in vivo*, matuojant albumino
10 ekstravazaciją, kurio kiekis nustatomas naudojant albuminą surišantį dažą - Evanso mėlį.

Padidintas pralaidumas sukeliamas intradermaliai įvedant histamino, bradikinino arba zimozano tirpalą.

Metodika paimta iš *Beach & Steinetz, J. Pharmacol. Exp. Therap., 1961,*
15 *Vol. 131, p. 400-406.*

Žiurkių pilvo sienelės nukerpamos 1 val. prieš eksperimentą. Produktas, kuris bus tiriamas, įvedamas intraperitoniškai arba peroraliai 1-4 val. prieš užmušimą. Žiurkės anestezuojamos halotano mišiniu. Po to į pilvo ertmę atliekama intrakutaninė 0,10 arba 0,15 ml uždegiminio agento injekcija (arba
20 6,7 arba 10 μl histamino) ir 1 ml 0,5 % Evanso mėlio intraveninė injekcija į varpos veną. Šios injekcijos atliekamos 30 min. prieš užmušimą.

Po 30 min. nuo šių injekcijų žiurkės užmušamos nusukant sprandą.

Uždegiminio agento suleidimo vietoje oda išpjauinama ir patalpinama į stiklinį mėgintuvėlį su stiklo kamščiu, kuriame yra 3 ml konc. hidrochlorido rūgšties. Odos suskaidymas druskos rūgštimi vykdomas šildant mėgintuvėlį
25 37 °C temperatūros vandens vonioje mažiausiai 1 val.; po to pridedama 3 ml 12,8 % benzalkonio chlorido. Preparatas paliekamas 30 min., po to pridedama 7 ml dichlormetano. Mėgintuvėliai periodiškai purtomi 1 val. Vandeninė fazė pašalinama nusiurbiant, o organinė dichlormetano fazė filtruojama.

Spektrofotometriškai išmatuojamas absorbcijos optinis tankis ties 620 nm, kontrolei naudojant gryną dichlormetaną.

Apskaičiuojamas optinių tankių vidurkis iš atskirų matavimų paveiktuose ir kontroliniuose gyvuliukuose, tada procentais įvertinamas skirtumas tarp
5 dyžių, atitinkančių paveiktus gyvuliukus ir atitinkančių kontrolinius.

Junginių įtaka hiperpralaidumui, kurį indukavo uždegiminis agentai, tokie kaip histaminas ir bradikininas, taip pat ištirtas po intraveninės injekcijos žiurkėnų dorsalinės odos ertmės modelyje, pagal anksčiau aprašytą Gimeno et al. metodiką (*"A new technique using intravital videomicroscopy for
10 macromolecular permeability measurements"*, 18th European Congress on Microcirculation, Rome, 1994), naudojant videomikroskopą ir vaizdo analizę kiekybiškai įvertinant intra- ir ekstra-vaskuliarinės fluorescencijos markerio (FITC-Dextran), įvesto per per junginį kateterį (63 mg/kg tūryje, atitinkančiame 1ml/kg). Mikroskopas turi fluorescencijos šaltinį ir filtrų derinį (sužadinimas
15 mėlynoj srity 450-490 nm, 515 nm stop-filtras).

Įtaka kapiliarų atsparumui

Kapiliarų atsparumo padidėjimas įvertintas pagal modifikuotą taškinių kraujosruvų metodiką (neigiamas slėgis, indukuojantis eritrocitų
20 ekstravazaciją), išmatuota Parrot angiosterometru.

Tyrimai atlikti su Wistar žiurkių patinėliais, kurių vidutinis svoris yra 200 g (apytikriai 6 savaičių amžiaus). Nugaros apatinė dalis nuskutama, po to pašalinami plaukai, naudojant pastą, kurios pagrindinė dalis yra tioglikolio rūgštis ir kalcio hidroksidas. Po maždaug 30 min. oda gausiai nuplaunama ir
25 išdžiovinama.

Tyrimo dieną žiurkės laikomos be stresų. Naudojamas žemas - 80 mm Hg stulpelio slėgis. Jei kraujosruvos (eritrocitų ekstravazacija) nepasirodo per 15 s, slėgis pamažinamas kaip atsakomoji priemonė, laikant siurbtuką toje pačioje vietoje.

Minimalus pažemintas slėgis kai atsiranda kraujosruvos, išreikštas Hg stulpelio mm, atspindi bazinį kapiliarų atsparumą (prieš bet kokį gydymą). Kiekviename bandyme atliekami du matavimai skirtingose nugaros vietose.

5 Žiurkės paveikiamos peroraliniu būdu. Po nustatyto laiko (paprastai po 2, 4, 6 val.) nuo poveikio junginiais, bandymas kartojamas skirtingose odos vietose, tokiu būdu gaunant naują žemo slėgio reikšmę. Visi matavimai atliekami akluoju būdu.

Kapiliarų atsparumo pakitimas gyvuliukuose, paveiktuose junginiais, palyginus su jų bazinio kapiliarų atsparumo reikšme, išreikštas procentais, 10 apskaičiuotas kiekvienam tirtam junginiui kiekvienu veikimo momentu ir palygintas su kontroline grupe (gavo tik užpildą) arba palyginimo grupe.

Įtaka indukuotam žiurkių pleuritui

15 Junginių priešūždegiminis aktyvumas taip pat buvo tirtas matuojant patinimo ir leukocitų migracijos inhibavimą, indukavus pleuritą žiurkėms karagininio injekcijos į pleuros ertmę pagalba (*Almeida et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 1980, vol. 214, p. 74*).

20 Žiurkės paveikiamos peroraliai įvedant junginius 2 val. prieš karagininio injekciją ir 2 ir 4 val. po šios injekcijos. Praėjus nustatytam laikui (6 val.) nuo pleurito indukavimo žiurkės užmušamos; pleuros skystis išsiurbiamas ir pamatuojamas jo tūris. Leukocitų ląstelės suskaičiuojamos naudojant "ląstelių skaitiklio" metodiką. Rezultatai išreiškiami kaip leukocitų skaičius eksudate, išreikštas 100 g gyvuliuko masės ir palygintas su kontrolinio bandymo duomenimis.

25

Įtaka septiniam šokui

30 Įtaka septiniam šokui ištirta žiurkėse, indukavus šoką intravenine *E.coli* liposacharido endotoksino injekcija (LPS: 15 mg/kg), pagal metodiką, aprašytą *Terashita et al., Eur. J. Pharmacol., 1985, vol. 109, p. 257-261*. Arterinis slėgis išmatuotas kaip laiko funkcija ir palyginamas tarp paveiktų junginiais gyvuliukų

grupės ir kontrolinės grupės, gavusios tik užpildą. Junginiai įvedami intraveniniu arba peroroliniu būdu, atitinkamai 5 min. arba 2 val. prieš LPS injekciją.

5 Farmakologinių efektų pavyzdžiai

Šio išradimo junginiai ir jų galimos druskos daugeliu atvejų selektyviai didina gyvuliukų venų susitraukimą, sukeltą noradrenalino, stimuliacijos elektra arba depolarizuojančio tirpalo su padidintu kalio kiekiu.

10 Įvairių junginių atpalaiduojantys efektai į poodinę triušių veną, prieš tai sutrauktą depolarizuojančiu "fiziologiniu" tirpalu, kuriame kalio koncentracija yra 40 mM pateikiami kaip iliustracija; maksimalūs efektai, kuriuos duoda kiekvienas junginys, išreiškiami procentais nuo maksimalių susitraukimų, kuriuos indukuoja depolarizuojantis tirpalas su padidintu kalio kiekiu, ir kaip

15 ED₅₀):

	Junginiai	Emax (% nuo maksimalaus susitraukimo)	ED ₅₀ (nM)
	f pavyzdys	15 ± 1	21
	j pavyzdys	16 ± 6	30
20	k pavyzdys	26 ± 9	70
	h pavyzdys	29 ± 6	86
	i pavyzdys	18 ± 1	90
	n pavyzdys	24 ± 3	110
	3 pavyzdys	17 ± 6	36
25	4 pavyzdys	29 ± 11	42
	7 pavyzdys	17 ± 2	36
	13 pavyzdys	21 ± 3	57
	18 pavyzdys	39 ± 6	88
	19 pavyzdys	20 ± 8	75

	20 pavyzdys	24 ± 4	110
	28 pavyzdys	29 ± 2	37
	38 pavyzdys	12 ± 1	160
	59 pavyzdys	18 ± 4	53
5	57 pavyzdys	22 ± 3	41

Parodysime kaip iliustraciją, kad peroralinis kai kurių šio išradimo junginių ir jų galimų druskų įvedimas padidina žiurkių kapiliarų atsparumą, esant dozėms tarp 0,01 ir 5 mg/kg:

10

	Junginys		Efektas po 4 val. (% nuo kontrolės)	Efektas po 6 val. (% nuo kontrolės)
	3 pavyzdys	5 mg/kg	27	18
15	18 pavyzdys	5 mg/kg	25	28
	21 pavyzdys	5 mg/kg	10	22
	f pavyzdys	0.1 mg/kg	7	17
	h pavyzdys	0.1 mg/kg	19	19
	l pavyzdys	0.1 mg/kg	37	35
20	n* pavyzdys	0.1 mg/kg	45	45
	2 pavyzdys	0.1 mg/kg	25	28
	10 pavyzdys	0.1 mg/kg	25	46
	15 pavyzdys	0.1 mg/kg	20	27
	28** pavyzdys	0.1 mg/kg	10	13

25

* (granulometriniai duomenys: 0,5-0,6 mm)

** (granulometriniai duomenys: 0,6-0,7 mm)

Parodysime kaip iliustraciją, kad peroralinis kai kurių šio išradimo junginių ir jų galimų druskų įvedimas sumažina zimozano sukeltą žiurkių uždegiminį padidintą pralaidumą, esant dozėms 0,1-5 mg/kg:

	Junginys	Efektas po 2 val. (% nuo kontrolės)	Efektas po 4 val.) (% nuo kontrolės)
5	1 pavyzdys 5 mg/kg	-28	-28
	n pavyzdys 5 mg/kg	0	-21
10	21 pavyzdys 5 mg/kg	-22	-21
	28 pavyzdys 5 mg/kg	-29	0
	f pavyzdys 0.1 mg/kg	-15	-22
	j pavyzdys 0.1 mg/kg	-14	-32
	3 pavyzdys 0.1 mg/kg	-22	-26
15	14 pavyzdys 0.1 mg/kg	-31	-15
	17 pavyzdys 0.1 mg/kg	-15	-23
	25 pavyzdys 0.1 mg/kg	-14	-17
	26 pavyzdys 0.1 mg/kg	-14	-24
	38 pavyzdys 0.1 mg/kg	-12	-3
20	59 pavyzdys 0.1 mg/kg	-13	+21

Be to, išradimo junginiai pasižymi labai mažu toksiškumu. Pavyzdžiui, po vienos peroralinės 500 mg/kg dozės pelei nepastebėta jokių žymesnių toksinių efektų nei mirtingumo daugumos junginių atveju, ypač f pavyzdžio (1 g/kg), j pavyzdžio, h pavyzdžio (1 g/kg, viduriavimas), n pavyzdžio (1 g/kg, raudonas šlapimas), 3 pavyzdžio (nedidelis viduriavimas), 5 pavyzdžio, 6 pavyzdžio ir 13 pavyzdžio (1 g/kg) junginių atveju.

Dauguma junginių pasirodė esą necitotoksiški (pagal ląstelių gyvybingumą, įvertintą kiekybiškai įvertinant neutralaus raudonojo dažo sugėrimą) fibroblastinės pelių ląstelių linijos (L929) atžvilgiu iki koncentracijų,

atitinkančių jų tirpumą vandeninėje terpėje, ypač f pavyzdžio, j pavyzdžio, 3 pavyzdžio, 4 pavyzdžio, 20 pavyzdžio, 21 pavyzdžio junginiai.

Iš aktyvių išradimo junginių ypač paminėtinas n pavyzdžio junginys.

Pavyzdžiui n pavyzdžio junginys selektyviai potencijuoja kontraktilų
5 triušio kojos poodinės venos atsaką dėl noradrenalino (ED_{50} reikšmė sumažinta
10 kartų ir E_{max} padidėja 30 %), dėl elektrinės stimuliacijos (padidėja 200 %
prie 0,3 μ m), ir dėl serotonino, be to, dar stebimi kontraktilūs efektai esant
atsakui į padidinto kalio kiekio sąlygas. Esant šioms depoliarizuojančioms
padidinto kalio kiekio sąlygoms, produktas sutraukia, pavyzdžiui, triušių jungo
10 veną ($ED_{50} = 16$ nM), žiurkių jungo veną ($ED_{50} = 50$ nM), žiurkių perfuzuotą
mezenterinį veninės apytakos ratą ($ED_{50} = 300$ nM), žiurkių miego arteriją (ED_{50}
= 300 nM), triušių miego arteriją ($ED_{50} = 120$ nM) ir triušių galvos smegenų
pagrindo arteriją.

Žiurkėno dorsalinės odos ertmės modelyje n pavyzdžio junginys (28
15 μ g/kg įvesta intraveniniu būdu) sumažina mažų venų diametrą, bet nesumažina
arteriolės diametro po histamino (1 mg/kg) intraveninės injekcijos, ir sumažina
pastarojo sukeltą kraujagyslių hiperpralaidumą.

Peroraliniu būdu įvesto n pavyzdžio junginio įtaka žiurkių kapiliarų
atsparumui plačiose ribose priklauso nuo dozės, ir jo veikimo trukmė,
20 mažiausiai 6 val., koreliuoja su jo koncentracija plazmoje.

Įvedus 0,1 mg/kg n pavyzdžio junginio žiurkėms peroraliai, po 2 val.
histamino sukeltas hiperpralaidumas sumažėja 26 %, lyginant su žiurkių
kontroline grupe.

Įvedus peroraliai 3x5 mg šio junginio, žymiai sumažėja plaučių eksudato
25 tūris, esant karagininu indukuotam žiurkių pleuritui.

Įvedus n pavyzdžio junginio intraveniniu būdu 28 μ g/kg 5 min. prieš
indukuojant septinį šoką, vidutinis arterinis spaudimas padidėja 20 Hg stulpelio
mm, lyginant su kontroline grupe.

n pavyzdžio junginys, įvestas anestezuotoms žiurkėms intraveniniu būdu doze iki 28 µg/kg neveikia jų arterinio spaudimo, taip pat sąmonę turinčių žiurkių, įvedus 0,1-5-50 mg/kg peroraliai.

5 Aukščiau pateikti duomenys rodo, kad išradimo junginiai ir jų galimos druskos gali būti naudojami žmonių ir gyvūnų gydymui. Jie yra ypač indikuotini organiniam funkciniam venų nepakankamumui ir hemorojaus patologijai dėl jų vaskuliarinių ir priešūždegiminių komponentų, taip pat tipiškiems uždegiminiams susirgimams ir šoko atveju, kai yra didelis arterinio spaudimo šuolis. Pastaruoju atveju, veninio tekėjimo pagerinimas įgalina palaikyti širdies
10 darbą, ir, tokiu būdu, arterinį spaudimą.

Funkcinis venų nepakankamumas charakterizuojamas apatinių galūnių paviršinių venų išsiplėtimu ir sumažintu elastiškumu, patinimu ir pavargusių kojų tipo nepakančia parestezija. Šis patologijos tipas gali išsivystyti į organinį venų nepakankamumą, charakterizuojamą varikozinių venų atsiradimu,
15 valvuliniu nelaikymu ir netgi flebotromboze bei trofiniais susirgimais, vedančiais į opų atsiradimą.

Esant šiai venų patologijai, uždegiminis komponentas pasireiškia pradinėse stadijose ir ryškiau pasirodo pažengusiose stadijose.

Šio išradimo junginiai dėl savo vazokonstrikcinių, priešūždegiminių
20 efektų, ypač į kraujagyslių hiperpralaidumą, yra taip pat indikuotini migrenos atveju.

Tokiu būdu, šis išradimas apima aukščiau paminėtų junginių ir jų galimų
25 druskų panaudojimą aktyviais ingredientais vaistų preparatuose ir kaip farmacinių preparatų žmonių ir gyvūnų gydymui, turinčių mažiausiai vieną iš paminėtų junginių ir druskų, kartu su fiziologiškai priimtiniu nešikliu arba skiedikliu.

Šių vaistų ir farmacinių kompozicijų forma, aišku, priklausys nuo
pageidaujamo įvedimo būdo, kuris gali būti peroralinis, parenteralinis, vietinis ir
rektalinis, ir jie gali būti sudaryti pagal standartines metodikas, naudojant
30 įprastus užpildus ir nešiklius.

Tokiu būdu, peroraliniam įvedimui jie gali būti piliulių, tablečių, gelių, tirpalų, sirupų, emulsijų, suspensijų, miltelių, granulių, minkštų kapsulių, liofilizatų, mikro kapsulių ir mikrogranulių pavidale.

5 Piliulės, tabletės ir geliai turi aktyvų ingredientą kartu su skiedikliu (pavyzdžiui, laktoze, dekstroze, sukroze, manitoliu, ksilitoliu, sorbitoliu arba celiulioze), lubrikantu (pavyzdžiui, silicio oksidu, talku arba stearatu), rišikliu (pavyzdžiui, krakmolu, metilceliulioze arba gumiarabiku), dezintegruojančiu agentu (pavyzdžiui, alginatu) ir jie gali būti pagaminti pagal žinomas metodikas, pavyzdžiui, maišant, granuliuojant, formuojant piliulę, apdengiant, suspaudžiant
10 ir t.t.

Sirupai gali kaip nešiklį turėti glicerolį, manitolį ir/arba sorbitolį. Tirpalai ir suspensijos gali turėti vandens arba kitų fiziologiškai suderinamų tirpiklių ir nešiklį, tokį kaip natūrali derva, agaras, natrio alginatas arba polivinilo alkoholis.

Parenteraliam įvedimui vaistai ir kompozicijos gali būti tirpalų, emulsijų
15 arba suspensijų, turinčių aktyvų ingredientą ir atitinkamą nešiklį arba tirpiklį, tokius kaip sterilus vanduo arba sterilus izotoninis druskos tirpalas, formoje.

Įvedimui per odą vaistai ir kompozicijos gali būti tepalo, kremo arba gelio pavidale arba emulsijos ar suspensijos, tirpalo, putėsių arba miltelių pavidale.

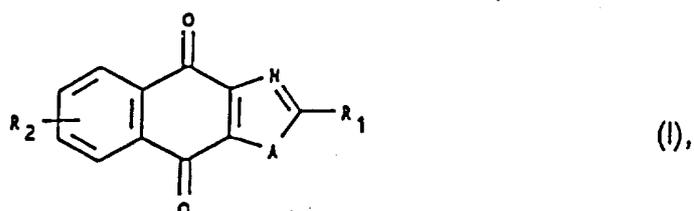
Rektaliniam naudojimui vaistai ir kompozicijos gali būti kapsulės, kremo,
20 emulsijos, gelio, putėsių, tepalo arba žvakutės pavidale.

25

30

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

- 5 1. Triciklinių junginių ir jų farmaciškai priimtinių druskų, turinčių bendrą formulę:



10

kurioje:

A yra arba sieros atomas, deguonies atomas, arba R_3N radikalas, kuriame R_3 yra vandenilio atomas, C_1-C_5 alkilo radikalas, arba pasirinktinai pakeistas aromatinis žiedas, arba pasirinktinai pakeistas heteroaromatinis žiedas;

R_1 yra arba C_1-C_5 alkilo radikalas, arba R_4NH radikalas, kuriame R_4 yra vandenilio atomas, C_1-C_5 alkilo radikalas, arba pakeistas arba nepakeistas aromatinis žiedas, arba pakeistas arba nepakeistas heteroaromatinis žiedas,

arba aromatinis žiedas, kuris gali būti pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau akceptorinių arba donorinių grupių, arba heteroaromatinis žiedas, turintis vieną arba daugiau heteroatomų, kuris gali būti pasirinktinai pakeistas akceptorinėmis arba donorinėmis grupėmis;

R_2 yra vandenilio atomas, halogeno atomas, C_1-C_5 alkilo radikalas, deguonies atomas, kuris gali būti pasirinktinai pakeistas C_1-C_5 alkilo radikalu, arba NR_5R_5' radikalas, kuriame R_5 ir R_5' , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilio atomas, deguonies atomas arba vienvaiventis C_1-C_5 organinis radikalas,

30

panaudojimas gavimui vaistų, skirtų gydyti susirgimus, susietus su venų pakitimu ir/arba uždegiminiu patinimu.

5 2. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-1,2-dimetil-1H-nafto[2,3-d]imidazolo sulfatas.

3. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-fluorfenil)-1H-nafto[2,3-d]imidazolas.

10 4. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-fluorfenil)-1H-nafto[2,3-d]oksazolas.

5. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(3-fluorfenil)-1H-nafto[2,3-d]oksazolas.

15

6. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(4-fluorfenil)-1H-nafto[2,3-d]oksazolas.

20 7. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-metilfenil)-1H-nafto[2,3-d]oksazolas.

8. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(3-metilfenil)-1H-nafto[2,3-d]oksazolas.

25 9. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(4-metilfenil)-1H-nafto[2,3-d]oksazolas.

10. Naujas junginys - 2-(2-chlorfenil)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]oksazolas.

30

11. Naujas junginys - 2-(4-chlorfenil)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]oksazolas.

12. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-tienil)-nafto[2,3-d]oksazolas.

13. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-fluorfenil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

14. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(3-fluorfenil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

15. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(4-fluorfenil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

16. Naujas junginys - yra 2-(2,4-difluorfenil)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]tiazolas.

17. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(3-piridil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

18. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(4-piridil)-nafto[2,3-d]tiazolo sulfatas.

19. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(3-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

20. Naujas junginys - 2-(5-chlorfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]tiazolas.

21. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-tienil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

22. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(3-tienil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

23. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-fenilamino-nafto[2,3-d]tiazolas.

24. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-8-metoksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas.

25. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-5-metoksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas.

26. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-metoksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas.

27. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-metoksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas.

28. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-8-hidroksi-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas.

29. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(1-pirolil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

30. Naujas junginys - 2-(5-bromfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-diokso-nafto[2,3-d]tiazolas.

31. Naujas junginys - 2-(4,5-dibromfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-diookso-nafto[2,3-d]ti-azolas.

32. Naujas junginys - 2-(3-bromfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-diookso-nafto[2,3-d]tiazolas.

33. Naujas junginys - 2-(4-bromfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-diookso-nafto[2,3-d]tiazolas.

34. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diookso-2-(5-nitro-furan-2-il)-nafto[2,3-d]tiazolas.

35. Naujas junginys - 2-(5-aminofuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-diookso-nafto[2,3-d]tiazolas.

36. Naujas junginys - 2-(5-acetamidofuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-diookso-nafto[2,3-d]-tiazolas.

37. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diookso-2-(5-hidroksi-metilfuran-2-il)-nafto[2,3-d]tiazolas.

38. Naujas junginys - 2-(5-acetoksimetilfuran-2-il)-4,9-dihidro-4,9-diookso-nafto[2,3-d]tiazolas.

39. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diookso-2-(5-metil-2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

40. Naujas junginys - 4,9-dihidro-2-(4,5-dimetil-2-furil)-4,9-diookso-nafto[2,3-d]tiazolas.

41. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(5-fenil-2-oksazolil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

42. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-tiazolil)-
5 nafto[2,3-d]tiazolas.

43. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-(2-furil)-
nafto[2,3-d]tiazolas.

10 44. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-(2-furil)-
nafto[2,3-d]tiazolas.

45. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-fenil-
nafto[2,3-d]tiazolas.

15

46. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-fenil-
nafto[2,3-d]tiazolas.

47. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-(5-
20 metil-2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

48. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-(5-
metil-2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

25 49. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-(4-fluor-
fenil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

50. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-(4-
fluorfenil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

30

51. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-fluor-2-(4-metilfenil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

52. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-fluor-2-(4-metilfenil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

53. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-5-fluor-2-(2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

54. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-8-fluor-2-(2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

55. Naujas junginys - 6-chlor-4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

56. Naujas junginys - 7-chlor-4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-nafto[2,3-d]tiazolas.

57. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-5-metoksinafto[2,3-d]tiazolas.

58. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-8-metoksinafto[2,3-d]tiazolas.

59. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-5-hidroksinafto[2,3-d]tiazolas.

60. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-8-hidroksinafto[2,3-d]tiazolas.

61. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-6-metoksinafto[2,3-d]tiazolas.

5 62. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-(2-furil)-7-metoksinafto[2,3-d]tiazolas.

63. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-furil-6-metilnafto[2,3-d]tiazolas.

10 64. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-furil-7-metilnafto[2,3-d]tiazolas.

65. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-6-metil-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas.

15

66. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-7-metil-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas.

20 67. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-furil-5-metilnafto[2,3-d]tiazolas.

68. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-2-furil-8-metilnafto[2,3-d]tiazolas.

25 69. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-5-metil-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas.

70. Naujas junginys - 4,9-dihidro-4,9-diokso-8-metil-2-fenilnafto[2,3-d]tiazolas.

30

71. Tarpinis produktas - 1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metoksi-naftalenas.

5 72. Tarpinis produktas - 2,3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metoksinaftalenas.

73. Tarpinis produktas - 2-amino-3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-metoksinaftalenas.

10 74. Tarpinis produktas - 2-amino-3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-8-metoksinaftalenas.

75. Tarpinis produktas - 2,3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-6-fluornaftalenas.

15

76. Tarpinis produktas - 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-6-fluornaftalenas.

20 77. Tarpinis produktas - 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-diokso-7-fluornaftalenas.

78. Tarpinis produktas - 2,3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-diokso-5-fluornaftalenas.

25 79. Tarpinis produktas - 2-amino-3-brom-5-fluor-1,4-dihidro-1,4-diokso-naftalenas.

80. Tarpinis produktas - 2-amino-3-brom-8-fluor-1,4-dihidro-1,4-diokso-naftalenas.

30

81. Tarpinis produktas - 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioekso-6-metilnaftalenas.

5 82. Tarpinis produktas - 2-amino-3-chlor-1,4-dihidro-1,4-dioekso-7-metilnaftalenas.

83. Tarpinis produktas - 2,3-dibrom-1,4-dihidro-1,4-dioekso-5-metilnaftalenas.

10 84. Tarpinis produktas - 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-dioekso-5-metilnaftalenas.

85. Tarpinis produktas - 2-amino-3-brom-1,4-dihidro-1,4-dioekso-5-metilnaftalenas.

15

86. Junginių pagal bet kurį iš 1-70 punktų panaudojimas gavimui vaistų, skirtų funkcinio ir organinio venų nepakankamumo gydymui.

20 87. Junginių pagal bet kurį iš 1-70 punktų panaudojimas gavimui vaistų, skirtų hemorojaus patologijų gydymui.

88. Junginių pagal bet kurį iš 1-70 punktų panaudojimas gavimui vaistų, skirtų migrenos gydymui.

25 89. Junginių pagal bet kurį iš 1-70 punktų panaudojimas gavimui vaistų, skirtų sąnarių uždegimų, sąlygotų dermatologinių ir širdies bei kraujagyslių ligų, gydymui.

90. Junginių pagal bet kurį iš 1-70 punktų panaudojimas gavimui vaistų, skirtų šoko būsenų, pasižyminčių dideliu arterinio slėgio pakitimu, konkrečiau, septinio šoko, gydymui.

5

10

15

20

25

30