

10. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Чернега А.Н. и др. // Химия гетероцикл. соединений. -2007. -№ 11. -С. 1660—1665.
11. Гауптман З., Грефе Ю., Ремане Х. // Органическая химия. -М.: Химия, 1979.
12. Burke-Laing M., Laing M. // Acta Crystallogr. (B). -1976. -32. -P. 3216—3220.
13. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G. et al. // J. Chem. Soc. Perkin II. -1987. -12. -Supp. 1—19.
14. Kuleshova L.N., Zorkii P.M. // Acta Crystallogr. (B). -1981. -37. -P. 1363—1368.
15. Parr R.G., Yang W. Density functional theory of atoms and molecules. -Oxford: Oxford University Press, 1989.
16. Zhao Y., Schults N.E., Truhlar D.G. // J. Chem. Theory Comput. -2006. -2, № 2. -P. 364—382.
17. Zhao Y., Truhlar D.G. // Org. Lett. -2006. -8, № 25. -P. 5753—5755.
18. Straatsma T.P., Apra E, Windus T.L. et al. // NWChem, A Computational Chemistry Package for Parallel Computers, Version 4.6 (2004), Pacific Northwest National Laboratory, Richland, Washington 99352-0999, USA.
19. Woon D.E., Dunning Jr. T.H. // J. Chem. Phys. -1993. -98. -№ 4. -P. 1358—1362.
20. Зефуров Ю.В., Зоркий П.М. // Успехи химии. -1989. -58. -№ 5. -С. 713—729.
21. Shishkin O.V. // J. Mol. Struct. -1998. -447. -№ 3. -P. 217—222.
22. Watkin D.J., Prout C.K., Carruthers J.R., Betteridge P.W. // CRYSTALS. Issue 10. Chemical Crystallography Laboratory. -Univ. of Oxford, 1996.
23. Carruthers J.R., Watkin D.J. // Acta Crystallogr. (A). -1979. -35. -P. 698.

Институт органической химии НАН Украины, Киев  
НТК Институт монокристаллов НАН Украины, Харьков

Поступила 05.03.2009

УДК 547.789; 547.824; 547.825

В.Д. Дяченко, Р.П. Ткачов, О.Д. Дяченко

## 2-(4-ФЕНИЛТІАЗОЛ-2-ІЛ)ТІОАЦЕТАМІД У СИНТЕЗІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЗАМІЩЕНИХ 2-МЕРКАПТОПІРИДИНІВ \*

Конденсацією етоксиметиліденпохідних СН-кислот з 2-(4-фенілтіазол-2-іл)тіоацетамідом у присутності етилату натрію синтезовано заміщені β-(4-фенілтіазол-2-іл)-2-меркаптопіридини, які здатні до алкілювання за меркаптогрупою та подальшого аелування.

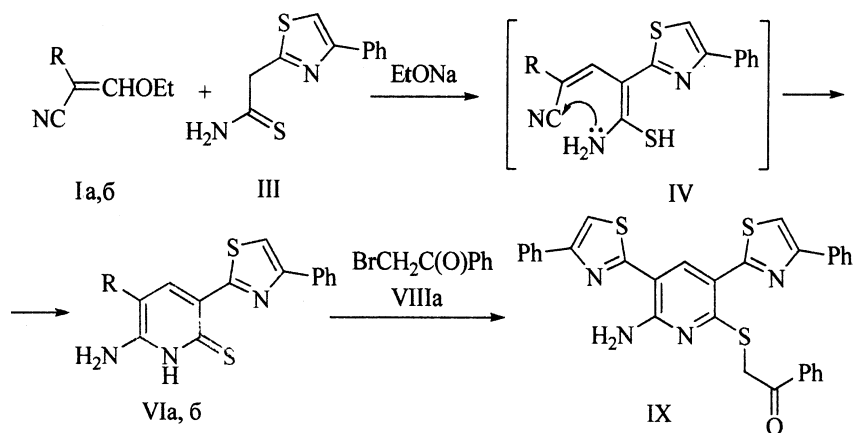
Як піридиновий, так і тіазольний цикли входять до складу багатьох природних та синтетичних ліків, спектр біологічної дії яких вельми широкий — психотропні, снодійні та протибактеріальні препарати, холінолітики, антиоксиданти, нейромедіатори та ін. [1]. Сполуки цих класів давно привертають увагу хіміків-синтетиків, про що свідчать оглядові роботи, опубліковані останнім часом [2, 3]. В той же час наявність тіоамідної групи в піридиновому кільці дозволяє трансформувати одержані сполуки в інші похідні, в тому числі — аельовані [4].

З метою пошуку нових методів синтезу 4-незаміщених 2-піридинтіонів [5] ми дослідили взаємодію етоксиметиліденпохідних СН-кислот I а,б

та II з 2-(4-фенілтіазол-2-іл)тіоацетамідом III у присутності етилату натрію (схеми 1 та 2). Реакція проходить, імовірно, з утворенням проміжних продуктів нуклеофільного винільного заміщення ( $S_NVin$ ) відповідно IV та V. Останні зазнають регіоспецифічної внутрішньомолекулярної гетероциклізації у відповідні 4-незаміщені 3-(4-фенілтіазол-2-іл)-піридин-2-тіони VI а,б та VII. Будову продуктів підтверджено спектральними та іншими фізичними дослідженнями. Алкілювання одержаних сполук алкілгалогенідами VIII б–г відбувається регіоспецифічно по S-атому з утворенням відповідних тіоетерів IX та X а–в.

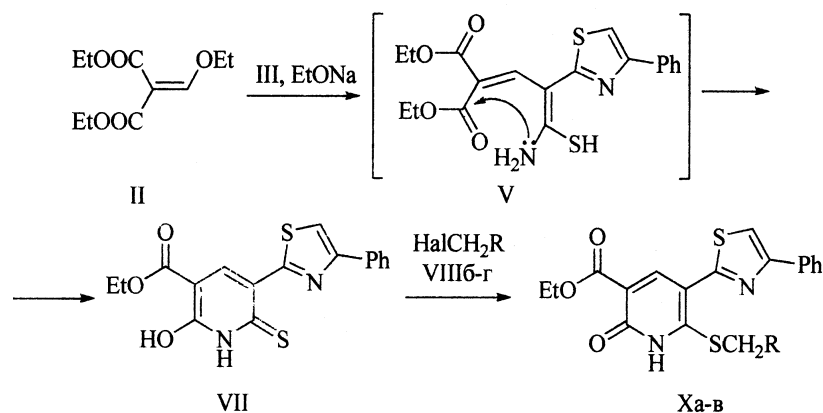
Подальше аелування одержаних сполук привело до несподіваних результатів. При дії триетил-

\* Робота виконана за фінансової підтримки гранта Президента України наукових досліджень молодих учених GP/F26/0039.



I, VI a: R = C(O)NHPh; I, VI б: R = 4-фенілтіазол-2-іл.

Схема 1.



VIII б: Hal = I, R = H; VIII в: Hal = Br, R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(O); VIII г: Hal = I, R = C(O)NH<sub>2</sub>; X а: R = H; X б: R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(O); X в: R = C(O)NH<sub>2</sub>.

Схема 2.

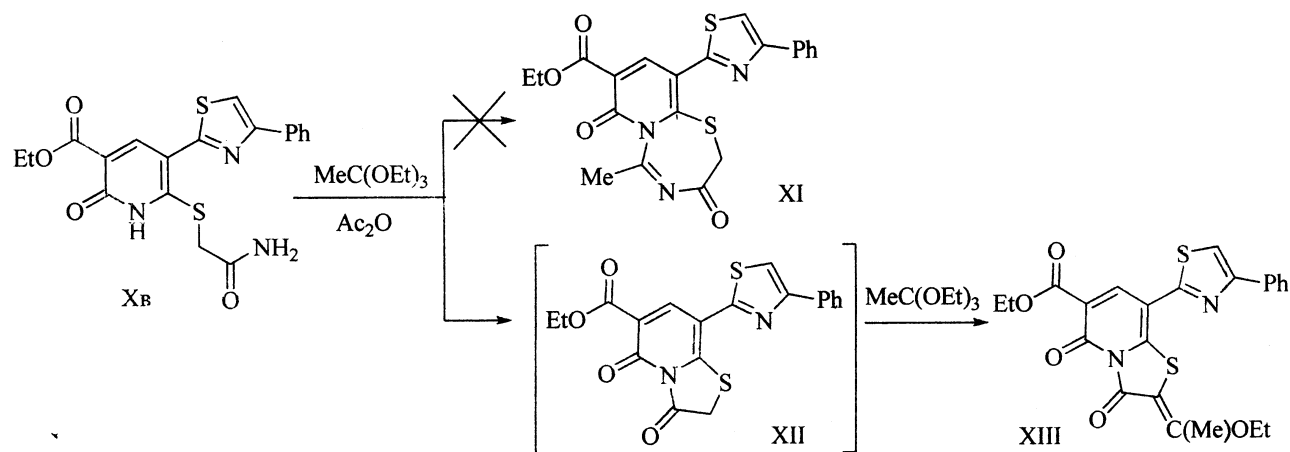


Схема 3.

ортоацетату на тіоетер X в у присутності трикратного надлишку оцтового ангідриду не спостерігається характерного в таких випадках [6] зв'язування метиновим містком двох аміногруп. Замість утворення на першій стадії реакції сполуки XI, імовірно, перебігає внутрішньомолекулярне переамінування, яке супроводжується формуванням похідного тіазоло[3,2-а]піридину XII (схема 3). Останній в умовах реакції взаємодіє з триетилортоацетатом із утворенням сполуки XIII.

В спектрі ЯМР <sup>1</sup>H одержаної сполуки XIII відсутні характеристичні сигнали протонів SCH<sub>2</sub>-, NH<sub>2</sub>- та NH-груп. Сигнал протонів групи CH<sub>3</sub> знаходиться у незвичайно слабкому полі — 4.21 м.ч., що можна пояснити наявністю частково позитивного заряду на ковалентно зв'язаному з нею атомі карбону.

Температури топлення синтезованих сполук були виміряні на блоці Кофлера. Мас-спектри записані на спектрометрі Crommas GC/MS-Hewlett-Packard 5890/5972 колонка HP-5MS (70 eV). ІЧ-спектри зареєстровані на приладі ИК С-40 у вазеліновому маслі. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H розчинів сполук в DMSO-d<sub>6</sub> одержані на приладах

Gemini-200 (199.975 МГц) (сполуки X а,б), Bruker AM-300 (300.13 МГц) (сполуки VI а,б, IX), Varian Mercury-400 (399.9601 МГц) (сполуки VII, X в, XIII), внутрішній стандарт ТМС. Контроль за ходом реакції та індивідуальністю одержаних речовин здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol UV-254, елюент — суміш ацетон–гексан (3:5), проявник — пари йоду.

Вихідні етоксисалкени I а,б одержували з відповідних СН-кислот за відомою методикою [7]. Діетилетоксиметиленмалонат II — комерційний, фірми Aldrich. Тіоамід III був одержаний за методикою [8] при використанні замість малонодитрилу (4-фенілтіазол-2-іл)ацетонітрилу.

2-Аміно-3-фенілкарбамоїл-5-(4-фенілтіазол-2-іл)-піридин-6-тіон (VI а). У 30 мл безводного етанолу розчиняли 0.23 г (10 ммоль) натрію, додавали 2.34 г (10 ммоль) 2-(4-фенілтіазол-2-іл)тіоацетаїду III і перемішували до повного розчинення. Додавали 2.16 г (10 ммоль) етоксіолефіну I а і перемішували ще 10 хв до утворення осаду. Суміш залишали на 1 год, осад відфільтровували, промивали етанолом та гексаном. Вихід 3.51 г (87 %), т.топл. 259—260 °С. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3336, 3422 ( $\text{NH}_2$ ), 1650 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 6.87 (1H, ш.с,  $\text{NH}_2$ ); 7.27–7.71 (м, 6H,  $\text{H}_{\text{аром}}$  та 1H,  $\text{NH}_2$ ); 8.07 (4H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 8.15 (1H, с,  $\text{C}^5\text{H}$  тіазолу); 8.86 (1H, с,  $\text{C}^4\text{H}$ ); 10.11 (1H, ш.с,  $\text{CONH}$ ); 10.46 (1H, ш.с, NH). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$  %): 405 [M+1] (100), 373 (10).

Знайдено, %: C 62.49, H 4.19, N 13.69.  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ . Обчислено, %: C 62.35, H 3.99, N 13.85.

6-Аміно-3,5-біс(4-фенілтіазол-2-іл)піридин-2-тіон (VI б) та етиловий естер 2-оксо-6-тіоксо-5-(4-фенілтіазол-2-іл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (VII) одержували аналогічно сполуці VI а з олефінів I б та II.

VI б: вихід 3.55 г (80 %), т.топл. 274—275 °С. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3108, 3272 ( $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7.29—8.21 (14H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$   $\text{C}^5\text{H}$  тіазолів та  $\text{NH}_2$ ); 8.87 (1H, с,  $\text{C}^4\text{H}$ ). Сигнал протону групи NH не реєструється внаслідок дейтерообміну. Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$  %): 446 [M+2] (20), 445 [M+1] (100).

Знайдено, %: C 62.48, H 3.59, N 12.79.  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}_3$ . Обчислено, %: C 62.13, H 3.63, N 12.60.

VII: вихід 3.18 г (89 %), т.топл. 279—281 °С. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3362 ( $\text{NH}_2$ ), 1698 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.40 (3H, т,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7.1$ ); 4.33 (2H, к,  $\text{CH}_2$ ); 7.25 (1H, т,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J=7.5$ ); 7.41 (2H, т,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7.45 (1H, с,  $\text{C}^5\text{H}$  тіазолу); 7.95 (2H, д,

$\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J=7.9$ ); 9.14 (1H, с,  $\text{C}^4\text{H}$ ); 11.37 (1H, ш.с, NH). Сигнал протону групи OH не реєструється внаслідок дейтерообміну.

Знайдено, %: C 57.21, H 4.29, N 7.59.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ . Обчислено, %: C 56.96, H 3.94, N 7.82.

6-Аміно-3,5-біс(4-фенілтіазол-2-іл)-2-бензоїлметилтіопіридин (IX). До суспензії 4.45 г (10 ммоль) піридинтіону VI б в 30 мл етанолу при розмішуванні додавали 5.6 мл (10 ммоль) 10 %-го водного розчину KOH. До розчину, що утворився, додавали 1.99 г (10 ммоль) фенацилброміду і перемішували протягом 1 год. Осад відфільтровували, промивали етанолом та перекристалізовували з льодяної оцтової кислоти. Вихід 4.38 г (78 %), т.топл. 158—162 °С. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3112, 3298 ( $\text{NH}_2$ ), 1680 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 4.94 (2H, с,  $\text{SCH}_2$ ); 7.35–8.17 (м, 15H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 2H,  $\text{NH}_2$ , 2H,  $\text{C}^5\text{H}$  тіазолів); 8.33 (1H, с,  $\text{C}^4\text{H}$ ). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$  %): 563 [M+1] (100), 443 (48).

Знайдено, %: C 66.01, H 4.09, N 9.75.  $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_3$ . Обчислено, %: C 66.17, H 3.94, N 9.96.

Етиловий естер 6-(метилтіо)-2-оксо-5-(4-фенілтіазол-2-іл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (X а), етиловий естер 6-(2-(4-хлорфеніл)-2-оксоетилтіо)-2-оксо-5-(4-фенілтіазол-2-іл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (X б) та етиловий естер 6-(2-аміно-2-оксоетилтіо)-2-оксо-5-(4-фенілтіазол-2-іл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (X в) одержували аналогічно сполуці VII а, використовуючи 3.58 г (10 ммоль) піридинтіону VII та 10 ммоль відповідного алкілуючого агента.

X а: вихід 2.64 г (71 %), т.топл. 145—146 °С. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3118 (NH), 1668 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.42 (3H, т,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.1$ ); 2.62 (3H, с,  $\text{SCH}_3$ ); 4.40 (2H, к,  $\text{CH}_2$ ); 7.33 (1H, д.д,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J=7.0$ ); 7.45 (2H, д.д,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J=7.7$ ); 8.02 (2H, д,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 8.06 (1H, с,  $\text{C}^5\text{H}$  тіазолу); 8.48 (1H, с,  $\text{C}^4\text{H}$ ); 11.85 (1H, ш.с, NH).

Знайдено, %: C 55.51, H 4.79, N 12.02.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ . Обчислено, %: C 58.04, H 4.33, N 7.52.

X б: вихід 3.73 г (73 %), т.топл. 153—155 °С. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3360 (NH), 1700, 1644 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.31 (3H, т,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.1$ ); 3.53 та 3.70 (2H, обидва д,  $\text{SCH}_2$ ,  $J^2=12.4$ ); 4.24 (2H, к,  $\text{CH}_2$ ); 7.31–7.47 (6H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7.78–8.01 (3H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 8.05 (1H, с,  $\text{C}^5\text{H}$  тіазолу); 8.48 (1H, с,  $\text{C}^4\text{H}$ ). Сигнал протону групи NH не реєструється внаслідок дейтерообміну.

Знайдено, %: C 58.56, H 3.69, N 5.29.  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$ . Обчислено, %: C 58.76, H 3.75, N 5.48.

Х в: вихід 3.57 г (86 %), т.топл. 210—212 °С. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3408, 3273 (NH, NH<sub>2</sub>), 1730, 1715, 1693 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1.25 (3H, т, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J=7.1$ ); 3.69 (2H, с, SCH<sub>2</sub>); 4.20 (2H, к, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.99 (1H, ш.с, NH<sub>2</sub>); 7.35 (1H, т, H<sub>аром</sub>,  $J=7.5$ ); 7.46 (2H, т, H<sub>аром</sub>); 7.86 (1H, ш.с, NH<sub>2</sub>); 7.92 (1H, с, C<sup>5</sup>H тiazолу); 8.02 (2H, д, H<sub>аром</sub>,  $J=7.9$ ); 8.09 (1H, с, C<sup>4</sup>H). Сигнал протону групи NH не реєструється внаслідок дейтерообміну.

Знайдено, %: С 54.59; Н 4.37; N 10.32. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 54.92; Н 4.12; N 10.11. Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 416 [M+1]<sup>+</sup> (100), 400 (12), 357 (24), 138 (10), 99 (8).

*Етиловий естер 2-(1-етоксметиліден)-3,5-діоксо-8-(4-фенілтіазол-2-іл)-3,5-дигідро-2H-тіазоло[3,2-а]піридин-6-карбонової кислоти (XIII)*. Розчин 2.08 г (5 ммоль) піридону Х в у 1.43 мл (10 ммоль) триетилортоацетату та 1.42 мл (15 ммоль) оцтового ангідриду кип'ятили із зворотним холодильником 1 год. Витримували при кімнатній температурі 1 добу, осад відфільтровували, промивали етанолом. Вихід 2.62 г (56 %), т.топл. 238—240 °С. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1700 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1.65 (3H, т, C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.78 (3H, т, =C(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.10 (2H, к, =C(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.21 (3H, с, =CCH<sub>3</sub>); 4.71 (2H, к, C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.76 (4H, м, H<sub>аром</sub>); 7.92 (2H, м, H<sub>аром</sub> та C<sup>5</sup>H тiazолу); 8.27 (1H, с, C<sup>4</sup>H).

Знайдено, %: С 59.06; Н 4.17; N 5.64. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 58.96; Н 4.30; N 5.98. Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 469 [M+1]<sup>+</sup> (100), 138 (10), 99 (32).

Луганський національний університет ім. Тараса Шевченка

Надійшла 12.11.2008

УДК 547.736 + 547.792.9 + 547.859

**О.М. Чернюк, В.С. Толмачова, М.В. Вовк**

## **2-ЗАМІЩЕНІ 8,9-ЦИКЛОАЛКІЛТІЄНО[3,2-*e*][1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*c*]-ПІРИМІДИН-5(6*H*)-ОНИ**

Розроблено зручний метод синтезу 2-заміщених 8,9-циклоалкілтієно[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідин-5(6*H*)-онів, який ґрунтується на конденсації 3-ціано-(4-*R*<sup>1</sup>-5-*R*<sup>2</sup>-тієн-2-іл)фенілкарбаматів з гідроксидами карбонових кислот.

Серед похідних конденсованої гетероциклічної системи тієно[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідину виявлені речовини з високим бактерицид-

РЕЗЮМЕ. Конденсацией этоксиметилденпроизводных СН-кислот с 2-(4-фенилтиазол-2-ил)тиоацетамидом в присутствии основания синтезированы замещенные β-(4-фенилтиазол-2-ил)-2-тиоксопиридины, способные к алкилированию по тиоамидной группе и дальнейшему аннелированию.

SUMMARY. By condensation of etoxymethyliden derivatives of СН-acids with 2-(4-phenylthiazol-2-yl)thioacetamide in presence of basis synthesized substituted β-(phenylthiazol-2-yl)-2-thioxopyridines, that can to alkylating on thioamidic group and next annelation.

1. Швайка О. Основи синтезу лікарських речовин та їх проміжних продуктів. -Донецьк: Східний видавничий дім, 2004. -С. 352, 366.
2. Литвинов В.П. // Успехи химии. -2006. -75, № 7. -С. 645—668.
3. Смирнова Н.Г., Заварзин И.В., Краюшкин М.М. // Химия гетероцикл. соединений. -2006. -№ 2. -С. 167—190.
4. Дяченко В.Д. // Журн. общ. химии. -2005. -75, вып. 3. -С. 483—492.
5. Ткачев Р.П., Битюкова О.С., Дяченко В.Д. и др. // Там же. -2007. -77, вып. 1. -С. 125—132.
6. Войтехович С.В., Воробьев А.Н., Гапоник П.Н., Иващевич О.А. // Химия гетероцикл. соединений. -2005. -№ 8. -С. 1174—1179.
7. Межеріцкий В.В., Олехнович Е.П., Лукьянов С.М., Дорофеенко Г.Н. Ортоэферы в органическом синтезе. -Ростов-на-Дону: Изд-во Ростов. ун-та, 1976. -С. 92.
8. Schmidt U., Kubitzek H. // Chem. Ber. -1960. -93, № 7-9. -S. 1559.

ним ефектом [1], противірусною та протипухлинною активністю [2], а також протизапальною дією [3]. Один із описаних в літературі синтетичних під-

© О.М. Чернюк, В.С. Толмачова, М.В. Вовк, 2009