

## СИНТЕЗ 2-ГЕТЕРИЛАМИНО-5-МЕТИЛТИАЗОЛОВ ГАЛОГЕНЦИКЛИЗАЦИЕЙ N-ГЕТЕРИЛ-N'-(2-ПРОПЕНИЛ)ТИОМОЧЕВИН

Ю.Л.Зборовский, В.В.Орысык, В.И.Станинец, М.В.Вовк

Институт органической химии НАН Украины  
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail: zborovsky@ioch.kiev.ua

*Ключевые слова:* 2-аминотиазолы; N-гетерил-N'-(2-пропенил)тиомочевин; гетероциклизация

*На основе реакции электрофильной гетероциклизации N-гетерил-N'-(2-пропенил)тиомочевин разработан метод синтеза 2-гетериламинотиазолов.*

**SYNTHESIS OF 2-HETERILAMINO-5-METHYLTHIAZOLES BY HETEROCYCLIZATION OF N-HETERYL-N'-(PROPENYL)THIOUREAS**

*Yu.L.Zborovsky, V.V.Orysyk, V.I.Staninets, M.V.Vovk*

*The synthesis of 2-heterylaminolthiazoles based on electrophilic heterocyclization of N-heteryl-N'-(2-propenyl)thioureas has been developed.*

**СИНТЕЗ 2-ГЕТЕРИЛАМИНО-5-МЕТИЛТИАЗОЛІВ ГАЛОГЕНЦИКЛІЗАЦІЄЮ N-ГЕТЕРИЛ-N'-(2-ПРОПЕНІЛ)ТІОСЕЧОВИН**

*Ю.Л.Зборовский, В.В.Орысык, В.И.Станинец, М.В.Вовк*

*На основі реакції електрофільної гетероциклізації N-гетерил-N'-(2-пропенил)тіосечовин розроблено метод синтезу 2-гетериламініотіазолів.*

Производные тиазола относятся к биологически активным веществам широкого спектра действия. В частности, 2-аминотиазол как структурный фрагмент входит в состав ряда медицинских препаратов [1], а также используется в качестве билдинг-блока в органическом синтезе для получения физиологически активных соединений [2].

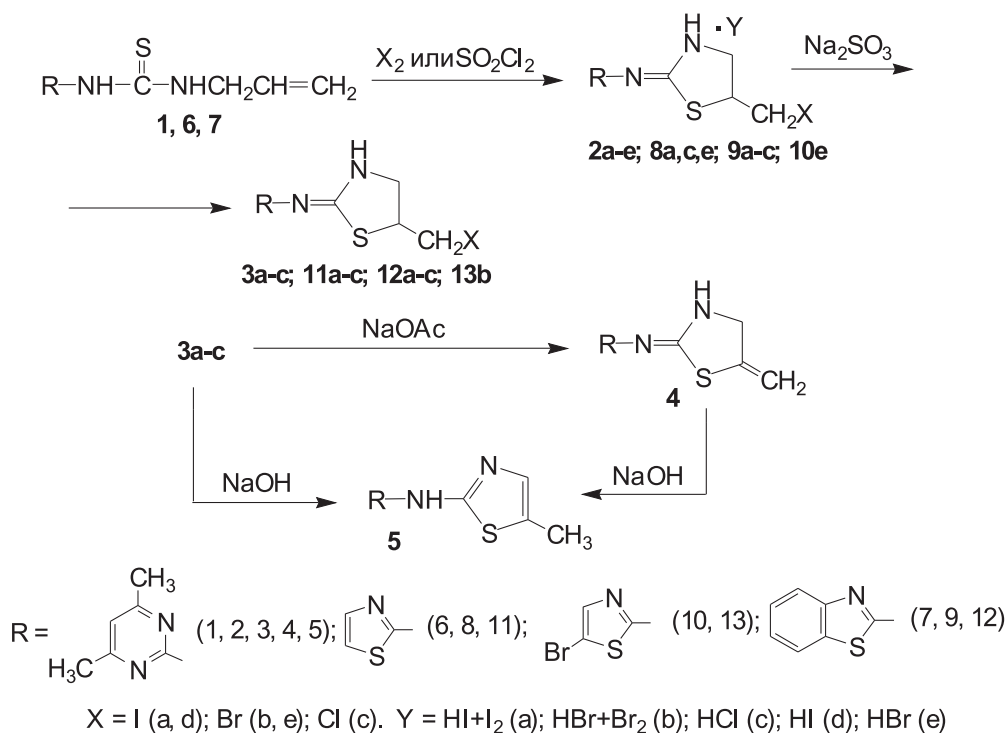
Среди соединений, содержащих фрагмент 2-аминотиазола, найдены эффективные ингибиторы ряда специфических киназ – потенциальные противовоспалительные и антиаллергические средства. Установлено, что наиболее высокой активностью обладают производные 2-амино-N-(пиридин-2-ил)тиазола [3] и 2-амино-N-(пиридин-4-ил)бензотиазола [4].

N-гетерилзамещенные 2-аминотиазолы, как правило, получают либо введением гетерильного радикала в аминогруппу гетериламинов, либо формированием тиазольного ядра в гетероциклических тиомочевинах. В частности, известно [5], что нуклеофильное замещение хлора в 2-хлортиазолах под действием натриевых солей гетероциклических аминов может служить методом получения N-тиазолилгетериламинов. Однако при этом целевые продукты образуются с низкими выходами, а реакция сопровождается значительным осмолением. Использование палладиевых катализаторов в реакции 2-хлорпиридинов и 2-хлорпиримидинов с 2-аминотиазолом позволяет проводить процесс в мягких условиях, при этом соответствующие N-гетерил-2-амино-

тиазолы образуются с хорошими выходами [6]. Аналогичные соединения также получают взаимодействием N-гетерилтиомочевин с  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями [7-9] или же конденсацией гетерилцианоаминов с *o*-аминотиофенолами [10]. Циклизацией N-гетерил-N'-фенилтиомочевин под действием брома или N-бромсукцинимиды были синтезированы N-гетерил-2-аминобензотиазолы [11]. Удобным методом синтеза N-замещенных производных 2-аминотиазола может служить гетероциклизация N-замещенных N'-аллилтиомочевин под действием электрофильных реагентов [12-15].

В настоящей работе в качестве субстрата для электрофильной гетероциклизации использованы N-гетерил-N'-(2-пропенил)тиомочевин, а как циклизующие реагенты – йод, бром и сульфурилхлорид. Найдено, что N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-N'-(2-пропенил)тиомочевин **1** под действием двукратного избытка йода в растворе этанола превращается в йодистоводородную соль 2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)имино]-5-йодметилтиазолидина **2a**, которая выделяется из реакционной смеси в виде комплекса с молекулой I<sub>2</sub>. Аналогичный продукт **2b** образуется в результате бромциклизации соединения **1** в растворе хлороформа. Использование же эквимольных количеств йода или брома приводит к галогеноводородным солям **2d** и **2e**, выходы которых ниже, чем при избытке галогена.

Применение сульфурилхлорида в качестве циклизующего реагента позволяет получить с высо-



Схема

ким выходом хлористоводородную соль 5-хлорметилтиазолидина **2c**.

Обработка диметилсульфоксидных растворов солей **2a-c** водным раствором сульфита натрия приводит к соответствующим основаниям **3a-c**, которые при нагревании с избытком ацетата натрия в растворе ДМСО отщепляют молекулу галогеноводорода и превращаются в 2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)имино]-5-метилтиазолидин **4**. С учетом ранее выявленной закономерности миграции экзоциклической двойной связи в азольное ядро [16, 17] осуществлена щелочная изомеризация соединения **4** в 2-амино-N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-5-метилтиазол **5**, который можно получить также обработкой оснований **3a-c** гидроксидом натрия.

Йодциклизация N-(тиазол-2-ил)- **6** и N-(бензтиазол-2-ил)-N'-(2-пропенил)тиомочевин **7** приводит к образованию йодистоводородных солей **8a** и **9a** соответственно. Бромциклизация соединения **7** протекает аналогично йодциклизации и дает соль **9b**, а в случае соединения **6** состав и строение продукта циклизации зависят от количества взятого в реакцию брома: при эквимольных соотношениях реагентов образуется соединение **8e**, а при двукратном избытке брома процесс сопровождается бромированием тиазольного ядра и дает продукт **10e**. Использование эквимольного количества сульфурилхлорида приводит к образованию хлористоводородных солей **8c** и **9c**. Обработка солей **8a**, **8c**, **8e**, **9a-c** и **10e** раствором сульфита натрия позволяет получать соответствующие основания **11a-c**, **12a-c** и **13b**.

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа и спектров ЯМР <sup>1</sup>H. Физико-химические характеристики синтезированных соединений приведены в таблице.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H получены на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц) в растворе ДМСО-d<sub>6</sub> с внутренним стандартом ТМС.

**N-(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)-N'-(2-пропенил)тиомочевина 1.** Смесь 4,92 г (0,04 Моль) 2-амино-4,6-диметилпиримидина и 7,0 мл (0,07 Моль) аллилизотиоцианата нагревали на водяной бане при температуре 80-82°C в течение 15-18 час. Образовавшийся после охлаждения кристаллический продукт отфильтровали, промыли охлажденным этанолом и высушили при температуре 50-60°C. Выход – 6,3 г (71%).

**2-[(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)имино]-5-йодметилтиазолидин гидройодид (комплекс с I<sub>2</sub>) 2a.** К 30 мл этанола добавили 0,444 г (2 ммоль) тиомочевина **1** и суспензию перемешивали при температуре 40-45°C до полного растворения осадка. После охлаждения до температуры 18-25°C к полученному раствору при перемешивании в течение 2,5-3 ч добавили из капельной воронки раствор 1,016 г (4 ммоль) йода в 50 мл этанола. Красно-коричневый раствор продолжали перемешивать еще 3-4 ч, а затем упарили при температуре 35-40°C и пониженном давлении. Маслообразный остаток растерли с 3-4 каплями этанола. Образовавшийся твердый продукт корич-

Физико-химические характеристики соединений 1-13

Соединение	Т.пл., °С	Брутто-формула	% С, найд./выч.	% Н, найд./выч.	% N, найд./выч.	% S, найд./выч.	% Hal, найд./выч.	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	136-137	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S	53,71/ 54,03	6,12/ 6,35	25,15/ 25,20	14,21/ 14,42		2,39 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ); 4,31 м (2H, CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ); 5,18 д (1H, J 10 Гц); и 5,26 д (1H, J 17 Гц) – =CH <sub>2</sub> ; 5,99 м (1H, CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ); 6,95 с (1H <sub>пиримидин</sub> ); 10,41 с (1H, NH); 11,59 уш. с (1H, NH)
2a	169-171	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> I <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S	16,19/ 16,44	1,81/ 1,92		4,27/ 4,38	68,87/ 69,59	2,51 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ); 3,67 м (2H), 3,91 м (1H), 4,10 м (1H) и 4,34 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 7,21 с (1H <sub>пиримидин</sub> ); 12,0 уш. с (NH)
2b	140-142	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> Br <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S	21,75/ 22,14	2,35/ 2,58	10,04/ 10,33	5,69/ 5,90	58,49/ 59,02	2,50 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ); 3,88 м (3H), 4,11 м (1H) и 4,38 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 7,21 с (1H <sub>пиримидин</sub> ); 10,41 уш. с (NH)
2c	155-157	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S	40,56/ 40,95	4,62/ 4,79	18,89/ 19,11	10,60/ 10,92	23,90/ 24,21	2,50 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ); 3,97 м (3H), 4,11 м (1H) и 4,34 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 7,19 с (1H <sub>пиримидин</sub> ); 10,91 уш. с (NH)
3a	150-151	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> IN <sub>4</sub> S	34,05/ 34,48	3,52/ 3,74		9,05/ 9,20	36,21/ 36,47	2,33 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ); 3,47 м (3H), 3,71 м (1H) и 3,96 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 6,78 с (1H <sub>пиримидин</sub> ); 9,64 уш. с (NH)
3b	154-155	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>4</sub> S	39,55/ 39,86	4,15/ 4,33	18,49/ 18,60	10,21/ 10,64	26,07/ 26,56	2,31 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ); 3,57 м (1H), 3,73 м (3H) и 3,94 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 6,74 с (1H <sub>пиримидин</sub> ); 9,75 уш. с (NH)
3c	181-182	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> S	46,25/ 46,78	4,87/ 5,07	21,52/ 21,83	12,11/ 12,48	13,49/ 13,83	2,30 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ); 3,74 м (4H) и 3,88 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 6,73 с (1H <sub>пиримидин</sub> ); 9,61 уш. с (NH)
4	190-191	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S	54,36/ 54,52	5,62/ 5,49	25,39/ 25,43	14,61/ 14,56		2,33 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ); 4,52 с (2H, CH <sub>2</sub> ); 5,21 с (2H, CH <sub>2</sub> ); 6,77 с (1H <sub>пиримидин</sub> ); 10,2 уш. с. (NH)
5	231-232*	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S	54,08/ 54,52	5,13/ 5,49	25,15/ 25,43	14,48/ 14,56		2,33 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 2,37 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ); 6,76 с (1H <sub>пиримидин</sub> ); 7,05 с (1H <sub>тиазол</sub> ); 11,24 уш. с. (1H, NH)
6	128-129	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	42,01/ 42,20	4,33/ 4,53	20,92/ 21,10	32,04/ 32,16		4,24 м (2H, CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ); 5,15 д (1H, J 10 Гц) и 5,26 д (1H, J 17 Гц) – =CH <sub>2</sub> ; 5,94 м (1H, CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ); 7,14 д (1H <sub>тиазол</sub> , J 4 Гц); 7,43 д (1H <sub>тиазол</sub> , J 4 Гц); 9,76 уш. с (1H, NH); 11,69 уш. с (1H, NH)
7	170-171	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	52,93/ 53,00	4,37/ 4,43	16,55/ 16,86	25,49/ 25,71		4,28 м (2H, CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ); 5,18 д (1H, J 10 Гц) и 5,26 д (1H, J 17 Гц) – =CH <sub>2</sub> ; 5,96 м (1H, CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ); 7,28 м (1H); 7,42 м (1H) и 7,90 м (1H) – ArH; 10,00 уш. с (1H, NH); 12,03 уш. с (1H, NH)
8a	156-157	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> I <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	11,42/ 11,88	1,15/ 1,27		8,89/ 9,06	70,59/ 71,83	3,61 м (3H), 3,87 м (1H) и 4,34 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 7,27 д (1H <sub>тиазол</sub> , J 4 Гц); 7,53 д (1H <sub>тиазол</sub> , J 4 Гц); 9,50 уш. с (1H, NH)
8c	180-182	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	30,55/ 31,11	3,15/ 3,33	15,10/ 15,55	23,22/ 23,70	26,42/ 26,30	3,83 м (1H), 3,98 м (3H) и 4,50 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 7,40 д (1H <sub>тиазол</sub> , J 4 Гц); 7,3 д (1H <sub>тиазол</sub> , J 4 Гц); 10,08 уш. с (1H, NH)
8e	197-199	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	23,15/ 23,40	2,21/ 2,51	11,49/ 11,70	17,32/ 17,84	44,69/ 44,55	3,91 м (3H), 4,02 м (1H) и 4,60 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 7,44 д (1H <sub>тиазол</sub> , J 4 Гц); 7,69 д (1H <sub>тиазол</sub> , J 4 Гц); 10,09 уш. с (1H, NH)
9a	170-172	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> I <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	17,09/ 17,44	1,39/ 1,45		8,31/ 8,46	66,52/ 67,09	3,67 м (3H), 3,99 м (1H) и 4,39 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 7,37 м (1H); 7,53 м (1H); 7,65 м (1H) и 7,99 м (1H) – ArH; 9,96 уш. с (1H, NH)
9b	162-164	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> Br <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	23,05/ 23,21	1,85/ 1,94	7,18/ 7,38	11,10/ 11,26	56,19/ 56,20	3,92 м (3H), 4,06 м (1H) и 4,60 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 7,43 м (1H); 7,54 м (1H); 7,65 м (1H) и 8,03 м (1H) – ArH; 10,52 уш. с (1H, NH)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
9c	183-186	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	40,93/ 41,25	3,21/ 3,45	13,01/ 13,12	19,75/ 20,01	22,05/ 22,16	3,88 м (1H), 4,00 м (3H) и 4,45 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 7,35 м (1H); 7,49 м (1H); 7,69 м (1H) и 7,97 м (1H) – ArH; 10,25 уш. с (1H, NH)
10e	103-105	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> Br <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	18,76/ 19,18	1,65/ 1,83	9,33/ 9,59	14,25/ 14,61	54,9/1 54,79	3,85 м (3H), 4,00 м (1H) и 4,49 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 7,69 с (1H <sub>тиазол</sub> ); 9,12 уш. с (1H, NH)
11a	149-150	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> IN <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	25,61/ 25,85	2,30/ 2,47		19,41/ 19,70	38,90/ 39,05	3,52 м (3H), 3,72 м (1H) и 4,07 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 7,09 д (1H <sub>тиазол</sub> , J 4 Гц); 7,34 д (1H <sub>тиазол</sub> , J 4 Гц); 8,55 уш. с (1H, NH)
11b	130-131	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> BrN <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	30,01/ 30,21	2,69/ 2,88	14,92/ 15,11	22,85/ 23,03	28,42/ 28,76	3,73 м (4H) и 4,10 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 7,10 д (1H <sub>тиазол</sub> , J 4 Гц); 7,35 д (1H <sub>тиазол</sub> , J 4 Гц); 8,60 уш. с (1H, NH)
11c	128-129	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	35,59/ 35,97	3,19/ 3,44	17,60/ 17,99	27,05/ 27,42	14,98/ 15,19	3,83 м (4H) и 4,06 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 7,08 д (1H <sub>тиазол</sub> , J 4 Гц); 7,34 д (1H <sub>тиазол</sub> , J 4 Гц); 8,51 уш. с (1H, NH)
12a	169-170	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> IN <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	34,85/ 35,20	2,52/ 2,68		16,91/ 17,09	33,41/ 33,85	3,62 м (3H), 3,81 м (1H) и 4,15 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 7,20 м (1H); 7,35 м (1H); 7,62 м (1H) и 7,82 м (1H) – ArH; 9,12 уш. с (1H, NH)
12b	136-137	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	39,95/ 40,24	2,88/ 3,06	12,55/ 12,80	19,30/ 19,52	24,30/ 24,37	3,84 м (4H) и 4,19 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 7,22 м (1H); 7,37 м (1H); 7,63 м (1H) и 7,83 м (1H) – ArH; 9,16 уш. с (NH)
12c	134-135	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	46,28/ 46,56	3,40/ 3,54	14,65/ 14,81	22,12/ 22,58	12,11/ 12,51	3,72 м (1H), 3,90 м (3H) и 4,15 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 7,22 м (1H); 7,38 м (1H); 7,64 м (1H) и 7,83 м (1H) – ArH; 9,14 уш. с (NH)
13b	165-166	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	23,03/ 23,53	1,79/ 1,96	11,49/ 11,76	17,57/ 17,94	44,50/ 44,79	3,73 м (4H) и 4,14 м (1H) – 2CH <sub>2</sub> и CH; 7,41 с (1H <sub>тиазол</sub> ); 8,85 уш. с (1H, NH)

\* – Т. пл. 230°C [18]

невого цвета отфильтровали, промыли пентаном и высушили при температуре 40-50°C. Выход – 1,36 г (93%).

**2-[(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)имино]-5-бромметилтиазолидин гидробромид (комплекс с Br<sub>2</sub>) 2b.** К раствору 0,444 г (2 ммоль) соединения **1** в 15 мл хлороформа при температуре 18-25°C и непрерывном перемешивании в течение 2-3 ч добавляли из капельной воронки раствор 0,21 мл (4 ммоль) брома в 10 мл CHCl<sub>3</sub>. Полученный оранжевый раствор продолжали перемешивать еще 4-5 ч, а затем упарили при температуре 35-40°C и пониженном давлении. К маслообразному остатку добавили 2-3 капли ацетона и тщательно растерли. Образовавшийся твердый продукт оранжевого цвета отфильтровали и промыли пентаном. Выход – 0,99 г (92%).

**2-[(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)имино]-5-хлорметилтиазолидин хлорид 2c.** К раствору 0,444 г (2 ммоль) соединения **1** в 15 мл хлороформа при температуре 18-25°C и непрерывном перемешивании в течение 2 ч добавили из капельной воронки раствор 0,16 мл (2 ммоль) сульфурилхлорида в 10 мл CHCl<sub>3</sub>. Раствор перемешивали еще 2 ч, после чего упарили при температуре 35-40°C и пониженном давлении. Остаток растерли с 3-5 каплями ацетона. Через 3 сут. обра-

зовался бесцветный мелкокристаллический продукт, который отфильтровали и промыли пентаном. Выход – 0,55 г (95%).

**Общий метод получения оснований 3a-с.** К раствору 1 Моль соответствующей соли **2a-с** в смеси 20 мл этанола и 5 мл ДМСО при охлаждении (5-10°C) и перемешивании в течение 2-3 ч добавили небольшими порциями 20-30 мл 20%-ного водного раствора Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Через 2-3 ч образовавшийся осадок отфильтровали и тщательно промыли водой, после чего перекристаллизовали из этанола.

**2-[(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)имино]-5-йодметилтиазолидин 3a.** Выход – 0,295 г (85%).

**2-[(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)имино]-5-бромметилтиазолидин 3b.** Выход – 0,262 г (87%).

**2-[(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)имино]-5-хлорметилтиазолидин 3c.** Выход – 0,202 г (79%).

**2-[(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)имино]-5-метилдентиазолидин 4.** К раствору 1 ммоль соответствующего соединения **3a-с** в 7 мл ДМСО добавили 0,328 г (4 ммоль) измельченного ацетата натрия и нагревали на водяной бане при 78-82°C в течение 2-3 ч, после чего охладили и добавили 70 мл воды. Образовавшийся через 5-6 ч осадок отфильтровали, промыли водой и перекристаллизовали из этанола. Получили бесцвет-

ный мелкокристаллический продукт. Выход – 0,11-0,14 г (49-61%).

#### **2-Амино-5-метил-N-(4,6-диметилпиридин-2-ил)тиазол 5.**

**А.** К раствору 0,441 г (2 ммоль) соединения **4** в 8 мл ДМСО добавили раствор 0,16 г (4 ммоль) гидроксида натрия в 8 мл этанола. Смесь нагревали на водяной бане при 80-85°C в течение 1-1,5 ч, после чего охладили и добавили 50 мл воды. Образовавшийся через 5-6 ч осадок отфильтровали, промыли водой и перекристаллизовали из этанола. Получили бесцветный мелкокристаллический продукт. Выход – 0,215 г (49%).

**Б.** К раствору 2 ммоль соединения **3а-с** в 8-10 мл ДМСО добавили раствор 8 ммоль (для соединения **3а**) или 10 ммоль (для **3б,с**) гидроксида натрия в 10 мл этанола. Смесь нагревали на водяной бане (80-85°C) в течение 2 ч (для **3а**) или 4 ч (для **3б,с**). К охлажденному раствору добавили 50 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровали и промыли водой. Перекристаллизовали из этанола. Выход – 0,20-0,26 г (47-59%).

**N-(Тиазол-2-ил)-N'-(2-пропенил)тиомочевина 6** получена аналогично соединению **1** нагреванием 2-аминотиазола с аллилизотиоцианатом в течение 4 ч. Выход – 83%.

**2-[(Тиазол-2-ил)имино]-5-йодметилтиазолидин гидройодид (комплекс с I<sub>2</sub>) 8а.** К суспензии 0,399 г (2 ммоль) соединения **6** в 40 мл этанола при температуре 18-25°C и перемешивании в течение 5-6 ч добавили из капельной воронки раствор 1,016 г (4 ммоль) йода в 35 мл этанола. По мере прибавления раствора I<sub>2</sub> соединение **6** полностью растворилось, после чего постепенно образовался коричневатый осадок продукта реакции. Перемешивание продолжали еще 15 ч. Осадок отфильтровали, промыли этанолом и высушили при температуре 50-60°C. Выход – 1,16 г (82%).

**2-[(Тиазол-2-ил)имино]-5-бромметилтиазолидин гидробромид 8е.** К суспензии 0,399 г (2 ммоль) соединения **6** в 20 мл хлороформа при температуре 18-25°C и перемешивании в течение 2-3 ч из капельной воронки добавили раствор 0,11 г (2 ммоль) брома в 10 мл СНСl<sub>3</sub>. По мере прибавления раствора брома соединение **6** полностью растворилось, после чего постепенно образовался желтый осадок продукта реакции. Перемешивание продолжали еще 3 ч. Осадок отфильтровали, промыли хлороформом и высушили при температуре 50-60°C. Выход – 0,60 г (83%).

## **Литература**

1. Kearney P.C., Fernandez M., Flygare J.A. // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63, №1. – P. 196-200.
2. Bailey N., Dean A.W., Judd D.B. et al. // *Bioorg & Med. Chem. Lett.* – 1996. – Vol. 6, №12. – P. 1409-1414.
3. Das J., Furch J.A., Liu C. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16, №14. – P. 3706-3712.

**2-[(5-Бромтиазол-2-ил)имино]-5-бромметилтиазолидин гидробромид 10е** получен аналогично соединению **8е** при использовании двукратного избытка брома. Выход – 79%.

**2-[(Тиазол-2-ил)имино]-5-хлорметилтиазолидин гидрохлорид (8с)** получен аналогично соединению **8е** реакцией 2 ммоль соединения **6** с раствором 0,16 г (2 ммоль) сульфурилхлорида в 10 мл СНСl<sub>3</sub>. Выход – 75%.

**Основания 11а-с и 13б** получены аналогично соединениям **3а-с**.

**2-[(Тиазол-2-ил)имино]-5-йодметилтиазолидин 11а.** Выход – 72%.

**2-[(Тиазол-2-ил)имино]-5-бромметилтиазолидин 11б.** Выход – 68%.

**2-[(Тиазол-2-ил)имино]-5-хлорметилтиазолидин 11с.** Выход – 69%.

**2-[(5-Бромтиазол-2-ил)имино]-5-бромметилтиазолидин 13б.** Выход – 70%.

**N-(Бензотиазол-2-ил)-N'-(2-пропенил)тиомочевина 7** получена аналогично соединению **1** нагреванием 2-аминобензотиазола с аллилизотиоцианатом в течение 3 ч. Выход – 85%.

**2-[(Бензотиазол-2-ил)имино]-5-йодметилтиазолидин гидройодид (комплекс с I<sub>2</sub>) 9а.** Получен аналогично соединению **8а**. Выход – 94%.

**2-[(Бензотиазол-2-ил)имино]-5-бромметилтиазолидин гидробромид (комплекс с Br<sub>2</sub>) 9б.** Получен аналогично соединению **10е**. Выход – 96%.

**2-[(Бензотиазол-2-ил)имино]-5-хлорметилтиазолидин гидрохлорид 9с.** Получен аналогично соединению **8с**. Выход – 81%.

**Основания 12а-с** получены аналогично соединениям **3а-с**.

**2-[(Бензотиазол-2-ил)имино]-5-йодметилтиазолидин 12а.** Выход – 77%.

**2-[(Бензотиазол-2-ил)имино]-5-бромметилтиазолидин 12б.** Выход – 75%.

**2-[(Бензотиазол-2-ил)имино]-5-хлорметилтиазолидин 12с.** Выход – 74%.

## **Выводы**

Показано, что N-гетерил-N'-(2-пропенил)тиомочевины под действием йода, брома или сульфурилхлорида образуют с высокими выходами соответствующие галоидводородные соли 2-гетерилимино-5-йодметилтиазолидина, которые могут использоваться в качестве синтонов для препаративного получения производных 2-гетерил-аминотиазолов.

4. Das J., Moquin R.V., Lin J. et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2003. – Vol. 13, №15. – P. 2587-2590.
5. Detweiler W.K., Amstutz E.D. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1952. – Vol. 74, №3. – P. 829-830.
6. Yin J., Zhao M.M., Haffman M.A., McNamara J.M. // *Org. Lett.* – 2002. – Vol. 4, №20. – P. 3481-3484.
7. Bödeker V.J., Rösch H.P.D. // *J. Pract. Chem.* – 1975. – Bd. 317, №6. – S. 953-958.
8. Каплан Г.М., Фролов А.Н., Ельцов А.В. // *ЖОрХ.* – 1991. – Т. 27, №1. – С. 201-202.
9. Beyer H., Berg G. // *Chem. Ber.* – 1956. – Bd. 89, №7. – S. 1602-1608.
10. Verčar B., Ogorevc B., Stanovnik B., Tišler M. // *Monatsh. Chem.* – 1983. – Vol. 114. – P. 789-798.
11. Garin J., Meléndez E., Merchán F.L. et al. // *Synthetic Comm.* – 1990. – Vol. 20, №15. – P. 2327-2334.
12. Зборовский Ю.Л., Орысык В.В., Станинец В.И. и др. // *ЖОрХ.* – 2007. – Т. 43, вып. 7. – С. 1036-1040.
13. Gakhar H.K., Bhardwaj S., Baveja P. // *Ind. J. Chem.* – 1977. – Vol. 15B, №4. – P. 347-348.
14. Greeke P.I., Mellor J.M. // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – Vol. 30, №33. – P. 4435-4438.
15. Ткаченко С.Е., Пушин А.Н., Соколов В.Б. и др. // *ХГС.* – 1998. – №3. – С. 381-384.
16. Зборовский Ю.Л., Орысык В.В., Добош А.А. и др. // *ХГС.* – 2003. – №4. – С. 1255-1262.
17. Зборовский Ю.Л., Орысык В.В., Станинец В.И. и др. // *ЖОФХ.* – 2003. – Т. 1, №1-2. – С. 80-86.
18. Beyer H., Hantschel H. // *Chem. Ber.* – 1962. – Jahrg. 95, №4. – S. 902-906.

Надійшла до редакції 08.09.2010 р.

**ГОЛОВНА ПОДІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ**

 **PHARM Complex** III Міжнародний форум фармацевтичної індустрії

**25-27 вересня 2012**  **КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА**   
Київ, вул. Салютна, 2-Б (ст. метро «Нивки») Member

**25-27 вересня 2012 року відбудеться  
головна подія фармацевтичної галузі України –  
III Міжнародний форум фармацевтичної індустрії PHARMComplex  
за адресою: м. Київ, ВЦ «КиївЕкспоПлаза» (вул. Салютна, 2-Б)**

PHARMComplex – це щорічна міжнародна подія, яка відображає зокрема стан фармацевтичної галузі України та консолідує інтереси операторів фармацевтичного ринку, представників наукового, освітнього, інвестиційного секторів і держави. Форум проходить за підтримки Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів, Національної академії медичних наук України, Національної академії наук України при сприянні громадських та бізнесових організацій фармацевтичної галузі.

У рамках Форуму:

- 3-я Міжнародна спеціалізована виставка комплексного забезпечення фармацевтичної промисловості PHARMPROM-2012;
- 3-я Міжнародна спеціалізована виставка фармацевтичної продукції PHARMEX-2012.

Діловою програмою Форуму передбачено проведення **III Міжнародної конференції «Дні фармацевтичної промисловості»**, де будуть представлені інноваційні рішення та технології для фармацевтичних виробників на всіх етапах їх розробки, виробництва і реалізації. Також відбудуться **науково-практичні конференції «Побудова системи якості в аптечних установах», «Сучасні підходи до розробки ефективних фармакологічних препаратів для корекції ендокринної патології»**.

Детальна інформація:

Тел.: +380 (44) 361-07-21, 526-92-89, 526 90 25

E-mail: [marketing@lmt.kiev.ua](mailto:marketing@lmt.kiev.ua)

[www.pharmcomplex.com](http://www.pharmcomplex.com)

[www.lmt.kiev.ua](http://www.lmt.kiev.ua)