

УДК 547.812.6 + 547.824 + 548.737

В.Н. Брицун, Э.Б. Русанов, А.Н. Чернега, О.В. Шишкин, М.О. Лозинский

НЕОБЫЧНАЯ КОНФОРМАЦИЯ N,N'-ДИ(1-АЛКИЛ-5-БЕНЗОИЛ-2-ОКСО-3-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН-6-ИЛ)-1,2-ДИАМИНОЭТАНА: ДАННЫЕ РСА И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ

Методом РСА установлено, что N,N'-ди(1-алкил-5-бензоил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)-1,2-диаминоэтаны существуют в синклиальной конформации, которая, по данным квантово-химических расчетов, выполненных в рамках теории функционала плотности методом M05-2X/cc-pvdz, энергетически выгоднее антиперипланарной конформации.

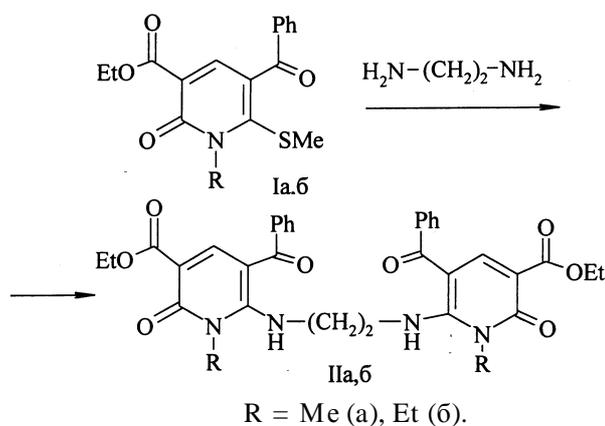
Молекулы органических соединений с нежесткой структурой, фрагменты которых обладают несколькими степенями свободы, способны образовывать устойчивые межмолекулярные водородные связи с биологическими субстратами. Поэтому они привлекают повышенное внимание исследователей как возможные объекты для целенаправленного поиска физиологически активных веществ, и, в первую очередь, лекарств [1]. Однако для выяснения возможностей контактирования органических молекул с биологическими "мишенями" необходима информация о пространственном строении как первых, так и последних [2]. Эти данные могут быть получены методом РСА, а также современными квантово-химическими расчетами [3].

Примером перспективных соединений для биологических и фармацевтических исследований могут быть производные никотиновой кислоты [4, 5], которая, как известно [6], является витамином РР и играет заметную роль в жизнедеятельности организма человека.

Цель настоящей работы — синтез и исследование молекулярного строения методами РСА и квантовой химии ранее неизвестных N,N'-ди(1-алкил-5-бензоил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)-1,2-диаминоэтанов, содержащих в своей структуре фрагмент никотиновой кислоты. Следует отметить, что наличие полиметиленовой цепочки, соединяющей два гетероциклических ядра, обеспечивает относительную конформационную подвижность, а следовательно, и способность координироваться с биологическими субстратами.

N,N'-Ди(1-алкил-5-бензоил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)-1,2-диаминоэтаны

(II а,б) синтезированы аминированием 1-алкил-5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-2-онов (I а,б) 1,2-диаминоэтаном (выход 69—73 %). Их физические и спектральные свойства приведены в экспериментальной части. Подобные 6-алкиламино-2-пиридоны, не содержащие полиметиленовой цепочки, получены ранее в работах [7—10], однако их молекулярная структура также не изучалась.



Известно, что для производных этана (к которым относятся и соединения II а,б) наиболее устойчивыми являются те конформеры, в которых вицинальные объемные группы расположены в анти-положениях (так называемая антиперипланарная конформация), тогда как синклиальные конформеры (в которых заместители находятся рядом) богаче энергией [11]. Кроме того, в антиперипланарной конформации *n*-алканов заместители, расположенные на концах цепи с четным количеством атомов углерода, имеют трансoidalное, а в цепи с нечетным числом атомов углерода —

цисоидное расположение [11]. Поэтому было логичным предположить существование молекул N,N'-ди(1,2-дигидропиридин-6-ил)-1,2-диаминоэтанов (II а,б) (по крайней мере, в твердой фазе) в антиперипланарной (трансоидной) конформации.

С целью изучения особенностей строения молекулы N,N'-ди(1,2-дигидропиридин-6-ил)-1,2-диаминоэтана (II а) нами было проведено исследование кристалла этого соединения рентгеноструктурным методом.

Данные РСА соединения II а (общий вид молекулы и ее основные геометрические параметры) приведены на рис. 1 и в табл. 1. Установлено, что молекула II а симметрична. Необычной и интересной особенностью данной молекулярной структуры является то, что центральный этандиаминовый фрагмент имеет стерически невыгодную синклиальную (гош) конформацию (рис. 1): торсионный угол $N^2-C^{17}-N^{2'}$ -63.8° , межатомное расстояние $N^2...N^{2'}$ составляет 2.910(2) Å (удвоенный ван-дер-ваальсов радиус атома N 3.0 Å). Цикл N^1C^{1-5} слегка неплоский (отклонение атомов от соответствующей среднеквадратической плоскости достигает 0.078 Å). Атом N^1 имеет плоско-тригональную конфигурацию связей, конфигурация связей атома N^2 — заметно уплощенная пирамида (сумма валентных углов при этих атомах 359.6 и 349.5°). В результате эффективного сопряжения неподеленных электронных пар этих атомов с π -системой связи $C^4=C^5$ формально одинарные связи N^1-C^5 1.359(2) и N^2-C^5 1.333(2) Å сущест-

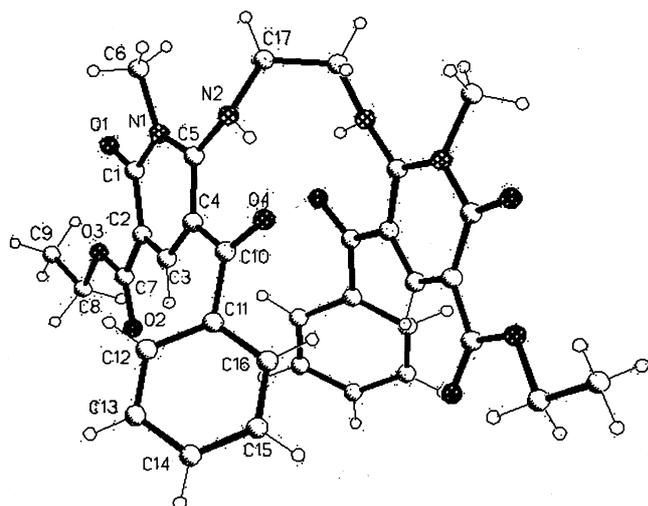


Рис. 1. Общий вид молекулы N,N'-ди(5-бензоил-1-метил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)-1,2-этандиамина (II а).

Т а б л и ц а 1

Геометрические параметры молекулы N,N'-ди-(5-бензоил-1-метил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)-1,2-диаминоэтана (II а), полученные методом РСА и квантово-химическими расчетами (DFT/M05-2X/cc-pvdz)

Связи	Длины связей, Å		
	РСА	DFT/M05-2X/cc-pvdz	
		Синклиальная конформация	Антиперипланарная конформация
C^1-O^1	1.214(2)	1.212	1.213
C^1-N^1	1.426(2)	1.438	1.437
C^1-C^2	1.439(3)	1.453	1.453
C^2-C^3	1.366(3)	1.367	1.367
C^3-C^4	1.396(3)	1.414	1.413
C^4-C^5	1.421(2)	1.417	1.411
C^4-C^{10}	1.462(3)	1.467	1.469
C^5-N^1	1.359(2)	1.352	1.357
C^5-N^2	1.333(2)	1.373	1.373
N^2-C^{17}	1.463(3)	1.463	1.467
$C^{17}-C^{17}$	1.516	1.530	1.533
		Углы (град.)	
$C^1N^1C^5$	124.3(2)	124.6	124.6
$C^5N^2C^{17}$	125.9(3)	122.5	118.4

венно укорочены по сравнению с интервалом 1.43—1.45 Å, характерным для чисто одинарной связи $N(sp^2)-C(sp^2)$ [12, 13]. Двугранный угол между циклами N^1C^{1-5} и C^{11-16} составляет 53.5° . Еще одной особенностью молекулярного строения соединения II а является образование весьма прочной [14] внутримолекулярной водородной связи $N^2...O^4$ [$O...N$ 2.631(2), $O...H$ 1.87(3) Å; OHN $143(2)^\circ$], замыкающей шестичленный цикл $N^2C^5C^4C^{10}O^4N^2$.

Для получения дополнительной информации, способствующей пониманию причин сближения гетероциклических ядер в молекулах 1,2-диаминоэтанов (II а,б) друг с другом, нами были проведены расчеты энергетических и пространственных параметров наиболее вероятной антиперипланарной (трансоидной) конформации и наиболее устойчивой (как следует из данных РСА) синклиальной (цисоидной) конформации соединения II а.

Расчеты осуществлялись в рамках теории функционала плотности [15] с использованием функ-

Т а б л и ц а 2

Энергетические характеристики конформаций N,N'-ди(5-бензоил-1-метил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)-1,2-диаминоэтана (II а)

Характеристики энергии *	Синклиальная конформация	Антиперипланарная конформация
Полная энергия с учетом электронной корреляции	-2136.962060824254	-2136.948547860081
Одноэлектронная энергия	-15435.128761488588	-14057.083098997711
Кулоновская энергия	7302.749561044162	6612.860429464493
Обменно-корреляционная энергия	-293.542666279667	-293.492248025538
Энергия отталкивания остовов	6288.959805899839	5600.766369698676
Число электронов (по численному интегрированию <i>DFT</i>)	330.000548282621	329.999957801140
Относительная энергия конформаций, ккал/моль	0.00	8.63
Дипольный момент, μ (D)	7.0	2.8

* Все энергии в атомных единицах (а.е. = 627.5095 ккал/моль); число оболочек — 378; число базисных функций — 860; заряд системы — 0; число электронов — 330.

ционала M05-2X в базе *cc-pvdz*. Как было показано ранее [16, 17], этот метод расчета, в отличие от других, более ранних функционалов, позволяет достаточно хорошо описывать дисперсионные взаимодействия в молекулах и молекулярных комплексах, давая геометрические и энергетические параметры в хорошем согласии с высококоррелированными методами (например MP2, MP4, CCSDT) и экспериментальными данными. Расчеты выполнялись с помощью программы NWChem [18].

Базис *cc-pvdz* является минимальным базисом, который пригоден для проведения расчетов [19]. Он достаточно компактный и, к тому же, дает вполне надежную геометрию для большинства органических молекул. Поскольку молекула N,N'-ди(5-бензоил-1-метил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)-1,2-диаминоэтана (II а) имеет довольно значительные размеры, то использование больших базисов представляется затруднительным вследствие резко возрастающих вычислительных трудностей.

Геометрические параметры обоих конформеров были полностью оптимизированы без всяких ограничений.

Полученные результаты приведены в табл. 1, 2 и на рис. 2, 3 (на рис. 1—3 атомы водорода имеют ту же нумерацию, что и связанные с ними атомы углерода). Следует отметить, что геометрические параметры замещенного 1,2-диаминоэтана (II а), рассчитанные с использованием метода функционала матрицы плотности, хорошо коррелируют с экспериментальными величинами, полученными

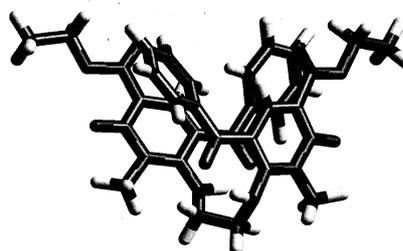


Рис. 2. Синклиальная конформация молекулы соединения II а по данным расчетов методом M05-2X, угол N-CH₂-CH₂-N равен 73.7°.

для указанного соединения методом РСА.

Как следует из расчетных данных, синклиальный конформер замещенного 1,2-диаминоэтана (II а) оказывается на 8.63 ккал/моль более выгодным по сравнению с антиперипланарным конформером. Синклиальная (*sc*) форма характеризуется весьма высокой, а антиперипланарная — умеренной полярностью (соответственно μ равно 7.0 и 2.8 D).

Анализ геометрических параметров молекулы показал, что оба конформера являются достаточно стерически напряженными. В частности, наблюдается отталкивание между атомами водорода N-метильной группы и этанового фрагмента (расстояния H⁶...H¹⁷ составляют 2.218 Å в антиперипланарном конформере и 2.208 Å — в синклиальном при сумме ван-дер-ваальсовых радиусов 2.32 Å [20]). Кроме того, в синклиальном конформере пространственно сближенными оказываются

атомы водорода двух фенильных колец (расстояние Н12...Н12' составляет 2.280 Å).

Стерической напряженностью молекулы обусловлено и некоторое разуплощение пиридоновых фрагментов. Ранее [21] было показано, что такие дигидроароматические циклы обладают достаточно высокой конформационной гибкостью, то есть способностью переходить из плоской равновесной конформации в неплоскую без существенного повышения энергии молекул. Это свойство гетероцикла позволяет минимизировать неблагоприятные стерические взаимодействия в молекуле за счет перехода гетероцикла в неплоскую конформацию, которая может быть описана с помощью торсионного угла $C^5-N^1-C^1-C^2$, равного 7.4° в антиперипланарном и 10.4° в синклиальной конформере.

На основании приведенных данных можно предположить, что синклиальный конформер является более стерически напряженным и, следовательно, должен быть менее выгодным, чем антиперипланарный.

Однако пространственная сближенность планарных заместителей, содержащих π -систему, может способствовать возникновению в *sc*-конформере специфических взаимодействий между ними (так называемый стэкинг-эффект — форма нековалентного π - π -связывания фрагментов органических молекул, содержащих ароматические заместители). Такое контактирование обусловлено межмолекулярным перекрыванием *p*-орбиталей π -сопряженных систем, которое способствует делокализации π -электронов. Общепринятым является представление о том, что стэкинг-взаимодействия существуют между сопряженными системами на расстояниях меньше 3.5—3.6 Å. Следует отметить, что в π - π -взаимодействия вовлечены исключительно плоские ароматические соединения.

Поскольку в пиридоновом фрагменте фенильное кольцо бензоильного заместителя располагается над этоксикарбонильной группой (рис. 2), то кратчайшее расстояние от атома C^7 до атома углерода C^{12} близлежащего ароматического кольца составляет 3.276 Å, что существенно короче суммы ван-дер-ваальсовых радиусов (3.42 Å) и указывает на наличие достаточно сильного стэкинг-взаимодействия между π -системами. Аналогичные, но более слабые взаимодействия, по всей видимости, существуют также между карбонильной группой бензоильного заместителя и соседним пиридоновым фрагментом (кратчайшее расстояние $C^{10}...C^{4'}$ составляет 3.46 Å).

Кроме того, синклиальная конформация молекулы может дополнительно стабилизироваться аттрактивными взаимодействиями между N-метильными атомами водорода и карбонильными группами бензоильных фрагментов (расстояние $H^6...O^4$ 2.673 Å, угол $C-N...O$ 139.0°), а также π -системой пиридонового цикла (расстояние $H^6...C^3$ 2.757 Å, угол $C-N...C$ 124.4°). Подобные взаимодействия отсутствуют в антиперипланарном конформере (рис. 3), что, по-видимому, и обуславливает его меньшую стабильность.

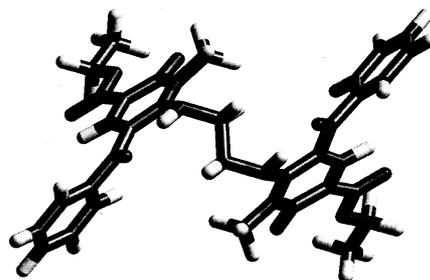


Рис. 3. Антиперипланарная конформация молекулы соединения II а по данным расчетов методом M05-2X, угол $N-CH_2-CH_2-N$ равен 174.3° .

Таким образом, N,N'-ди(1-алкил-5-бензоил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)-1,2-диаминоэтаны (II а,б), согласно экспериментальным и расчетным данным, в твердой фазе существуют в *sc*-конформации. Наиболее вероятной причиной большей стабильности синклиального конформера по сравнению с антиперипланарным является возникновение внутримолекулярных стэкинг-взаимодействий и слабых $C-N...O$ и $C-N...π$ водородных связей между частями молекулы, содержащими внутримолекулярные водородные связи $N-H...O=C$, которые отсутствуют в антиперипланарном конформере.

Можно также сделать вывод, что сопоставление информации о структуре органических соединений, полученной в рамках теории функционала плотности методом M05-2X/cc-pvdz, с данными метода PСA дает удовлетворительные результаты. Этот факт свидетельствует о применимости современных теоретических методов для решения конформационных задач и проблем относительной устойчивости изомеров.

Спектры ЯМР 1H зарегистрированы на приборе Varian VXR 300, рабочая частота 300 МГц (1H), 75 МГц (^{13}C), в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт — ТМС. ИК-спектры были получены на

приборе UR-20 в таблетках KBr.

Синтез *N,N'*-ди(1-алкил-5-бензоил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)-1,2-диаминоэтанов (II а,б). К раствору 1 ммоль 1,2-дигидропиридин-2-она (I а,б) в 3 мл 2-пропанола при перемешивании по каплям добавляли раствор 0.5 ммоль диаминоэтана в 3 мл 2-пропанола. Реакционную массу выдерживали 3 ч при 20 °С и отфильтровывали осадок соединения II а,б.

N,N'-ди(5-бензоил-1-метил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)-1,2-диаминоэтан II а. Выход 0.228 г (73 %), т.пл. 220—222 °С (нитрометан). ИК-спектр, см⁻¹: 1440, 1500, 1540, 1580, 1660, 1680, 1720, 3050, 3200, 3400. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1.15 т (6H, 2OCH₂Me, J=6.9 Гц), 3.40 с (6H, 2NMe), 3.65 уш. с (4H, 2NCH₂), 4.07 кв (4H, 2OCH₂Me, J=6.9 Гц), 7.45—7.56 м (10H, 2Ph), 8.04 с (2H, 2H⁴), 9.34 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 14.7 (OCH₂Me), 33.4 (NMe), 48.0 (NCH₂), 60.1 (OCH₂Me), 101.5, 104.5, 128.8, 129.1, 132.0, 138.9, 148.2, 159.0, 160.2, 164.6, 193.1 (PhC=O).

Найдено, %: С 65.32; Н 5.22; N 9.07. C₃₄H₃₄N₄O₈. Вычислено, %: С 65.17; Н 5.47; N 8.94.

N,N'-Ди(5-бензоил-2-оксо-1-этил-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)-1,2-диаминоэтан (II б). Выход 0.224 г (69 %), т.пл. 155—158 °С (этанол). ИК-спектр, см⁻¹: 1420, 1460, 1520, 1590, 1620, 1660, 1720, 3000, 3100, 3300. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1.14 м (12H, 4CH₂Me), 3.46 уш. с (4H, 2NCH₂), 4.05 м (8H, 4CH₂Me), 7.48—7.57 (м, 10H, 2Ph), 8.05 с (2H, 2H⁴), 8.76 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 12.8 (NCH₂Me), 14.2 (OCH₂Me), 37.9 (NCH₂Me), 47.3 (NCH₂), 59.5 (OCH₂Me), 101.1, 103.6, 128.4, 128.8, 131.9, 138.1, 147.8, 157.4, 157.8, 164.2, 191.3 (PhC=O).

Найдено, %: С 65.83; Н 6.02; N 8.65. C₃₆H₃₈N₄O₈. Вычислено, %: С 66.04; Н 5.85; N 8.56.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения II а с линейными размерами 0.25×0.30×0.51 мм проведено при комнатной температуре на автоматическом ССD дифрактометре Bruker Apex II (MoK_α-излучение, θ_{макс} = 28.7°). Количество отражений: всего собрано 6984, независимых 3689, в уточнении использовано (I ≥ 3σ(I)) 2048. Область съемки по индексам -30 ≥ h ≥ 33, -11 ≥ k ≥ 11, -2334 ≥ l ≤ 8, R_{merge} 0.02, R₁(F) 0.044, R_w(F) 0.047, GOF 1.077. Параметры элементарной ячейки: a = 26.396(3) Å, b = 8.8113(7) Å, c = 17.614(2) Å; α = 90°, β = 131.58(2)°, γ = 90°; V = 3064.5(7) Å³; Z = 8; d_{выч} = 1.36 г·см⁻³; сингония моноклин-

ная; пространственная группа C2/c; μ = 0.98 см⁻¹; F(000) 1320. Весовые коэффициенты 0.23, -0.12, -0.11, -0.16. Максимум и минимум остаточной электронной плотности составляют 0.23 и -0.20 e·см⁻³ соответственно.

Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [22]. Все атомы водорода были выявлены из разностного синтеза электронной плотности и включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами. Лишь атомы H², участвующие в образовании Н-связей, были уточнены изотропно. При уточнении использована весовая схема Чебышева [23]. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения II а задепонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 671856).

РЕЗЮМЕ. Методом РСА встановлено, що *N,N'*-ди(1-алкіл-5-бензоїл-2-оксо-3-етоксикарбоніл-1,2-дигідропіридин-6-іл)-1,2-діаміноетани існують в синклінальній конформації, яка, за даними квантово-хімічних розрахунків, виконаних в рамках теорії функціоналу щільності методом M05-2X/cc-pvdz, енергетично вигідніша за антиперіпланарну конформацію.

SUMMARY. It is established by the X-ray method that *N,N'*-di(1-alkyl-5-benzoyl-2-oxo-3-ethoxycarbonyl-1,2-dihydropyridine-6-yl)-1,2-diaminoethanes exist in synclinal conformation. In accordance to the data of quantum-chemical calculations, executed by the M05-2X method within the framework of the functional DFT XC, it is energetically more advantageous than antiperiplanar conformation.

1. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // Adv. Drug Delivery Rev. -1997. -23. -P. 3—25.
2. Брицун В.Н., Емец А.И., Лозинский М.О., Блюм Я.Б. // Ukr. Bioorgan. Acta. -2009. -7. -Вып 1. -С. 3—16.
3. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. Теория строения молекул. -Ростов-на-Дону: Феникс, 1997.
4. Haripah M.A., Sharifuddin M.Z., Wan J.B., Rahuma S.M. // Malaysian J. Sci. -2004. -23, № 1. -P. 129—136.
5. Parkesh R., Vasudevan S.R., Berry A., Galione A. // Org. Biomol. Chem. -2007. -5, № 3. -P. 441—443.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. -Харьков: Торсинг, 1998. -Т. 2.
7. Schirok H., Alonso-Alija C., Michels M. // Synthesis. -2005. -18. -P. 3085.
8. Neelakantan P., Rahman M.F., Bhalerao U.T. // Ind. J. Chem. -1987. -26B. -P. 1086—1090.
9. Schirok H., Alonso-Alija C., Benet-Buchholz J. // J. Org. Chem. -2005. -70. -P. 9463—9469.

10. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Чернега А.Н. и др. // Хімія гетероцикл. соединений. -2007. -№ 11. -С. 1660—1665.
11. Гауптман З., Грефе Ю., Ремане Х. // Органічна хімія. -М.: Хімія, 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. -Suppl. 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.

Інститут органічної хімії НАН України, Київ
НТК Інститут монокристалів НАН України, Харків

Поступила 05.03.2009

УДК 547.789; 547.824; 547.825

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

2-(4-ФЕНІЛТІАЗОЛ-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 — аелювані [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 аелювання одержаних сполук привело до несподіваних результатів. При дії триетил-

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