

НОВЫЙ МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ХИНОЛИНА И ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИДИНА

© И.В.Дяченко

Луганский университет им. Тараса Шевченко
Украина, 91011, Луганск, ул. Оборонная, 2; e-mail: ivladya87@e-mail.ua

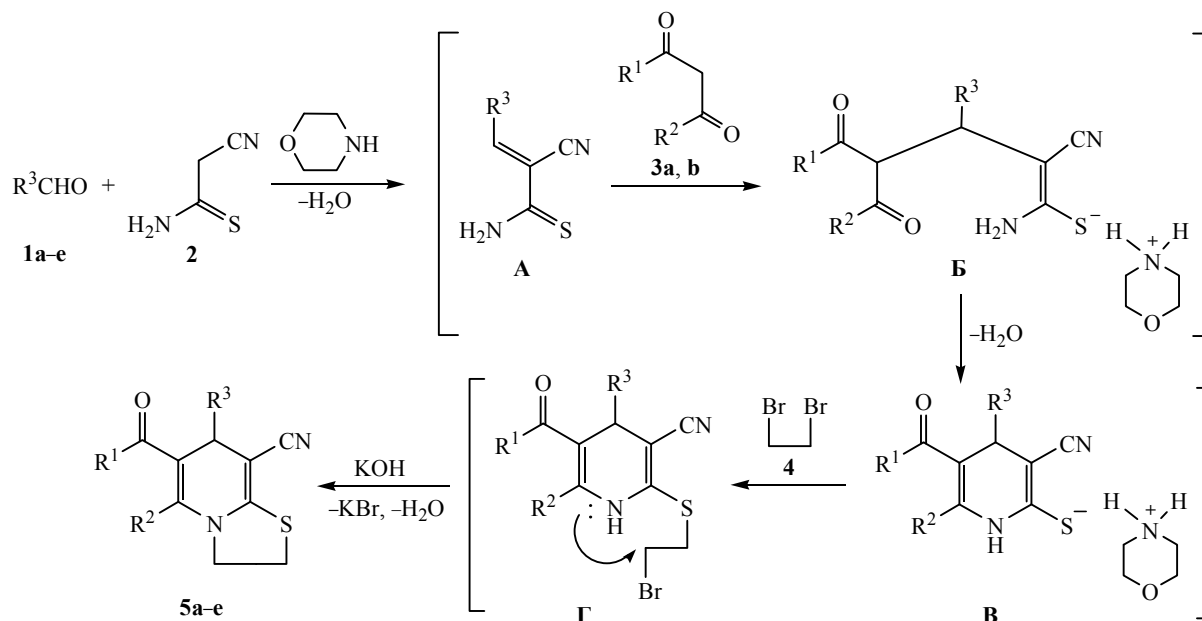
Поступила 21 марта 2015 г.

*Многокомпонентной конденсацией ароматических альдегидов, цианотиоацетамида, 1,3-дикарбонильных соединений, 1,2-дибромэтана и морфолина синтезированы функционально замещенные частично гидрированные тиазоло[3,2-*a*]пиридин и тиазоло[3,2-*a*]хинолин.*

Среди производных тиазоло[3,2-*a*]пиридина обнаружены вещества с противомикробной активностью [1–4]. Они эффективны также в качестве пептидомиметиков [5], что стимулирует исследования в этом ряду гетероциклов. Основные методы их синтеза – кросс-рециклизация замещенных 2,6-диамино-4-арил-4*H*-тиопиран-3,5-дикарбонитрилов с СН-кислотами и 1,2-дибромэтаном [6, 7], взаимодействие производных акрилонитрила и тиазолидина [8–10], алкилирование частично гидрированных 2-тиоксопиридинов 1,2-дибромэтаном [11–15], галогенирование при нагревании 2-аллилсульфанилпиридина [16, 17] и алкилирование пиридин-

2-тиолатов α -галогенкарбонильными соединениями [18–22].

В настоящем исследовании разработан новый способ получения производных тиазоло[3,2-*a*]пиридина, состоящий в многокомпонентной конденсации ароматических альдегидов **1a–e**, цианотиоацетамида **2**, 1,3-дикарбонильных соединений **3a, b**, 1,2-дибромэтана **4** и морфолина. Реакция протекает при 20°C в этаноле в присутствии эквимольного количества морфолина и приводит к образованию производных тиазоло[3,2-*a*]хинолина **5a–d** и тиазоло[3,2-*a*]пиридина **5e**. Интермедиатами в данной конденсации, очевидно, являются арил(гетарил)метиленицианотио-



1, R³ = 4-NMe₂C₆H₄ (**a**), Ph (**b**), 4-MeOC₆H₄ (**c**), 4-BrC₆H₄ (**d**), фуран-2-ил (**e**); **3**, R¹, R² = CH₂CM₂CH₂ (**a**); R¹ = OEt, R² = Pr (**b**); **5**, R¹, R² = CH₂CM₂CH₂, R³ = 4-NMe₂C₆H₄ (**a**), Ph (**b**), 4-MeOC₆H₄ (**c**), 4-BrC₆H₄ (**d**); R¹ = OEt, R² = Pr, R³ = фуран-2-ил (**e**).

ацетамида **A**, образующиеся в результате реакции Кнёвенагеля. В дальнейшем реализуется реакция Михаэля, в результате которой возникают аддукты **B**. Последние внутримолекулярно циклизуются в 1,4-дигидропиридин-2-тиолаты морфолина **B**, которые при алкилировании образуют тиоэфиры **Г**, способные к внутримолекулярному алкилированию с образованием конденсированных гетероциклических систем **5a–e**. Интермедиаты **A** [23], **B**, **B** [24] и **Г** [25] могут быть выделены, что подтверждает приведенную схему данной многокомпонентной конденсации. Из ближайших структурных аналогов соединений **5a–d** известны только соли 1,2-дигидротиазоло[3,2-а]хинолина [26, 27].

Спектральные характеристики подтверждают строение соединений **5a–e**. В ИК спектрах наблюдаются характеристические полосы поглощения валентных колебаний сопряженной нитрильной группы ($2188\text{--}2194\text{ см}^{-1}$) и группы $\text{C}=\text{O}$ ($1688\text{--}1704\text{ см}^{-1}$). В спектрах ЯМР ^1H помимо характерных сигналов протонов заместителей в соответствующих областях с типичным расщеплением (см. экспериментальную часть) присутствуют сигналы протонов тиазолидинового фрагмента при δ 1.88–4.28 м.д. и протона дигидропиридинового фрагмента в виде синглета в области δ 4.36–4.51 м.д., что согласуется с данными работ [28, 29]. Спектр ЯМР ^{13}C соединения **5e** подтверждает его строение (см. экспериментальную часть).

Экспериментальная часть

ИК спектры получали на спектрометре ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker DR-500 (500.13 и 125.74 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Хромато-масс-спектры записывали на приборе Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDSL. Образец вводили в матрице CF_3COOH , ионизация электронным ударом (70 эВ). Элементный анализ проводили на приборе Perkin Elmer CHN-analyser. Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан, 3:5, проявители – пары иода и УФ облучение.

Соединения (5a–e). Общая методика. К суспензии 10 ммоль ароматического альдегида **1a–d** и 1.0 г (10 ммоль) цианотиаоацетамида **2** в 20 мл этанола при 20°C при перемешивании прибавляли 1 каплю морфолина и перемешивали 20–40 мин до полного

растворения исходных реагентов и начала образования алкена **A**, о чем свидетельствовало помутнение реакционной смеси. Затем прибавляли 10 ммоль CH_3COOH кислоты **3a, b**, 0.9 мл (10 ммоль) морфолина и перемешивали 30–40 мин до гомогенизации раствора, после чего оставляли на сутки. Реакционную смесь разбавляли при перемешивании 10 мл ДМФА и последовательно прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора KOH и 0.9 мл (10 ммоль) 1,2-дибромэтана, перемешивали 5 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном.

8,8-Диметил-5-(4-диметиламинофенил)-6-оксо-2,5,6,7,8,9-гексагидро-1H-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбонитрил (5a). Выход 2.9 г (77%), желтый порошок, т.пл. 232–234°C (BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2189 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1695 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.90 с (3H, Me), 1.04 с (3H, Me), 1.99 д (1H, H^9 , 2J 16.0 Гц), 2.18 д (1H, H^9 , 2J 16.0 Гц), 2.60 с (2H, C^7H_2), 2.83 с (6H, NMe_2), 3.42 т (2H, NCH_2 , J 6.5 Гц), 4.03–4.12 м (1H, SCH_2), 4.21–4.28 м (1H, SCH_2), 4.36 с (1H, H^5), 6.61 д (2H_{аром.}, J 8.5 Гц), 6.96 д (2H_{аром.}, J 8.5 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 380 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 69.55; H 6.58; N 10.97. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 69.63; H 6.64; N 11.07. M 379.527.

8,8-Диметил-6-оксо-5-фенил-2,5,6,7,8,9-гексагидро-1H-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбонитрил (5b). Выход 2.7 г (80%), желтые кристаллы, при УФ облучении флуоресцируют, т.пл. 225–226°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2190 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1688 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.90 с (3H, Me), 1.04 с (3H, Me), 2.01 д (1H, H^9 , 2J 16.0 Гц), 2.19 д (1H, H^9 , 2J 16.0 Гц), 2.63 с (2H, C^7H_2), 3.44 т (2H, NCH_2 , J 6.5 Гц), 4.06–4.13 м (1H, SCH_2), 4.24–4.32 м (1H, SCH_2), 4.50 с (1H, H^5), 7.15–7.21 м (3H, Ph), 7.28 т (2H, Ph, J 7.0 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 337 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 71.32; H 5.84; N 8.25. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 71.40; H 5.99; N 8.33. M 336.458.

8,8-Диметил-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-2,5,6,7,8,9-гексагидро-1H-тиазоло[3,2-а]хинолин-4-карбонитрил (5c). Выход 2.7 г (73%), желтый порошок, т.пл. 225–227°C (BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2188 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1704 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.89 с (3H, Me), 1.04 с (3H, Me), 1.99 д (1H, H^9 , 2J 15.5 Гц), 2.18 д (1H, H^9 , 2J 15.5 Гц), 2.44 с (2H, C^7H_2), 3.43 т (2H, NCH_2 , J 6.4 Гц), 3.70 с (3H, MeO), 4.01–4.17 м (1H, SCH_2), 4.19–4.33 м (1H, SCH_2), 4.44 с (1H, H^5), 6.84 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.07 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 367 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 68.70; H 5.94; N 7.52.

$C_{21}H_{22}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 68.83; Н 6.05; N 7.64. M 366.485.

5-(4-Бромфенил)-8,8-диметил-6-оксо-2,5,6,7,8,9-гексагидро-1H-тиазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбонитрил (5d). Выход 2.9 г (70%), желтый порошок, при УФ облучении флуоресцирует, т.пл. 221–223°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2194 (C≡N), 1696 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.92 с (3H, Me), 1.06 с (3H, Me), 2.03 д (1H, H^9 , 2J 16.0 Гц), 2.18 д (1H, H^9 , 2J 16.0 Гц), 2.61 с (2H, C^7H_2), 3.44 т (2H, NH_2 , J 6.5 Гц), 4.06–4.17 м (1H, SCH_2), 4.19–4.27 м (1H, SCH_2), 4.54 с (1H, H^5), 7.15 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.45 д (2H_{аром.}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 416 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: С 57.75; Н 4.52; N 6.66. $C_{20}H_{19}BrN_2OS$. Вычислено, %: С 57.84; Н 4.61; N 6.74. M 415.354.

Этил 5-пропил-7-(фуран-2-ил)-8-циано-3,7-дигидро-2H-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-6-карбоксилат (5e). Выход 2.4 г (71%), бесцветный мелкокристаллический порошок, т.пл. 112–114°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2191 (C≡N), 1694 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.93 т (3H, Me, J 7.3 Гц), 1.11 т (3H, $MeCH_2O$, J 7.1 Гц), 1.44–1.62 м (2H, $MeCH_2CH_2$), 2.62–2.73 м (1H, NCH_2), 2.88–2.93 м (1H, NCH_2), 3.40 т (2H, $MeCH_2CH_2$, J 6.7 Гц), 4.02 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 4.06–4.11 м (1H, SCH_2), 4.13–4.26 м (1H, SCH_2), 4.74 с (1H, H^7), 6.02 д (1H, H^3 фурана, J 2.9 Гц), 6.35 д.д (1H, H^4 фурана, J 2.4, 1.2 Гц), 7.53 д (1H, H^5 фурана, J 1.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.77, 21.53, 23.53, 28.27, 31.21, 35.13, 51.95, 59.83, 74.84, 100.76, 105.39, 110.61, 119.52, 142.39, 149.79, 153.74, 156.74, 166.14. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 345 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: С 62.61; Н 5.73; N 8.02. $C_{18}H_{20}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 62.77; Н 5.85; N 8.13. M 344.435.

Список литературы

1. El-Emary T.I., Khalil A., El-Had A.G.A.M., El-Adasy A.A.A.M. *Phosph., Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2005**, 180, 19.
2. Almqvist F., Emtenas H., Hultgren S.J., Pinkher J.S. Пат. 6841559 (2005). США. *РЖХим.* **2005**, 05.14-190.136П.
3. El-Hag A.G.A.M., Khalil A.K., Lamphon R.Q., El-Maghraby A.A. *Phosph., Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, 180, 1909.
4. Mahmoud M.R., El-Bordany E.A.A., Hassan N.F., Abu El-Azm F.S.M. *Phosph., Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, 182, 2507.
5. Dragovich P.S., Prins T.J., Zhon R., Johnson T.O., Brown E.L., Moldonado F.C., Fuhrman S.A., Zalman L.S., Patick A.K., Matthews D.A., Hou X., Meador J.W., Ferre R.A., Worland S.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 733.
6. Дяченко В.Д., Чернега А.Н., Гарасевич С.Г. *ЖОХ.* **2005**, 75, 1688.
7. Дяченко В.Д. *ЖОрХ.* **2006**, 42, 741.
8. Lamphon R.Q., El-Gaby M.S.A., Khafagy M.M., El-Hag A.G.A.M., El-Maghraby A.A., Eyada H.A., Helal M.H.M. *Phosph., Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, 179, 1279.
9. Altug C., Bumett A.K., Caner E., Dürüst Y., Elliott M.C., Glanville R.P.J., Guy C., Westwell A.D. *Tetrahedron.* **2011**, 67, 9522.
10. Chabaka L.M., Allam Y.A., Nawwar G.A.M. *Z. Naturforsch. B. Chem. Sci.* **2000**, 55, 104.
11. Дяченко В.Д., Дяченко А.Д., Чернега А.Н. *ЖОрХ.* **2004**, 40, 424.
12. Дяченко В.Д., Митрошин А.Е., Литвинов В.П. *ХГС.* **1996**, 1235.
13. Дяченко А.Д., Десенко С.М., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. *ХГС.* **2000**, 554.
14. Дяченко В.Д. *ЖОрХ.* **2007**, 43, 278.
15. Краузе А., Лиепиньш Э., Вилюмс М., Дубурс Г. *ХГС.* **2009**, 309.
16. Шаранин Ю.А., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. *ЖОрХ.* **1994**, 30, 581.
17. Дяченко В.Д., Никишин А.А., Чернега А.Н. *ХГС.* **2003**, 1316.
18. Кажока Х., Краузе А., Вилюмс М., Чернова Л., Силе Л., Дубурс Г. *ХГС.* **2007**, 841.
19. Краузе А., Дубурс Г. *ХГС.* **1997**, 1421.
20. Дяченко В.Д., Никишин А.А., Дяченко И.Е. *ЖОрХ.* **2011**, 47, 1196.
21. Дяченко В.Д., Десенко С.М., Дяченко В.Д., Чернега А.Н. *ХГС.* **2004**, 765.
22. Дяченко В.Д. *ЖОрХ.* **2006**, 42, 1101.
23. Гринштейн В.Я., Шеринь Л.А. *Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим.* **1963**, 469.
24. Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Шестопапов А.М., Литвинов В.П., Туров А.В. *ЖОрХ.* **1991**, 27, 1996.
25. Дяченко В.Д., Солoduха М.В. *ЖОрХ.* **2011**, 47, 1101.
26. Poola B., Choung W., Nantz M.H. *Tetrahedron.* **2008**, 64, 10798.
27. Johnsen B.A., Undheim K. *Acta Chem. Scand.* **1984**, 38, 109.
28. Краузе А., Дубурс Г.Я. *ХГС.* **1996**, 1134.
29. Krauze A., Popelis J., Duburs G. *Tetrahedron.* **1998**, 54, 9161.