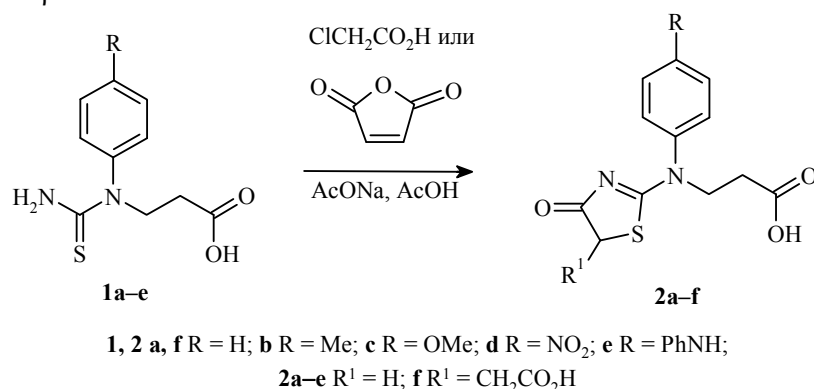


НОВЫЕ ТИАЗОЛОНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ N-АРИЛ-β-АЛАНИНОВ

Ключевые слова: *N*-арил-*N*-тиокарбамоил-β-аланины, 4-тиазолон, циклоконденсация.

За последние десятилетия, благодаря усилиям многих научных коллективов, значительно был расширен спектр фармакологической активности производных 4-тиазолонов, среди которых были выявлены вещества с гипогликемическим, противораковым, противовоспалительным, антимикробным, антиоксидантным, противовирусным, противотуберкулезным действием [1]. Это служит основанием для синтеза и исследований названных гетероциклов, модифицированных новыми фармакофорными группами, с целью их практического применения в фармации, медицине, сельском хозяйстве и т. д. Одним из классических подходов, который наиболее часто и эффективно используется для получения тиазolidонового цикла, является реакция [2+3]циклоконденсации [2]. Реакцию *N*-арил-*N*-тиокарбамоил-β-аланинов **1a–e** [3] с монохлоруксусной кислотой или малеиновым ангидридом проводили в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия и получили новые 4-тиазолоновые производные *N*-арил-β-аланинов **2a–f**.



Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker MSL-400 (400 и 100 МГц соответственно) при 25 °С в растворе ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС.

N*-(4-*R*-фенил)-*N*-(4-оксо-4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил)-β-аланины **2* (общая методика). Смесь 0.02 моль соответствующего *N*-арил-*N*-тиокарбамоил-β-аланина **1** [3] и 0.02 моль монохлоруксусной кислоты или малеинового ангидрида в 50 мл уксусной кислоты в присутствии 0.02 моль ацетата натрия нагревают при 85–90 °С в течение 3 ч. Осадок, который образуется после охлаждения реакционной смеси, отфильтровывают. Полученные новые 4-тиазолоновые производные *N*-арил-β-аланинов **2** очищают перекристаллизацией из смеси АсОН–EtОН, 4 : 1.

***N*-(4-Оксо-4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил)-*N*-фенил-β-аланин (**2a**)**. Выход 68%, т. пл. 198–199 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.72 (2H, т, *J* = 7.1, CH₂C(O)); 3.60 (2H, с, CH₂ тиазол); 4.03 (2H, т, *J* = 7.1, CH₂N); 7.04–7.06 (3H, м, H Ar); 7.69–7.72 (2H, м, H Ar); 10.90 (1H, с, CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 188.2 (4-C=O); 173.9 (CO₂H); 156.5 (C-2 тиазол); 143.3 (C-1 Ar); 129.9 (C-3,5 Ar); 124.3 (C-4 Ar); 123.7 (C-2,6 Ar); 41.5 (NCH₂); 40.6 (SCH₂); 30.3 (CH₂CO₂H). Найдено, %: С 54.61; Н 4.51; N 10.71; S 12.19. С₁₂H₁₂N₂O₃S. Вычислено, %: С 54.53; Н 4.58; N 10.60; S 12.13.

***N*-(4-Метилфенил)-*N*-(4-оксо-4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил)-β-аланин (2b).** Выход 75%, т. пл. 195–196 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.27 (3H, с, CH₃); 2.72 (2H, т, *J* = 7.1, CH₂C(O)); 3.61 (2H, с, CH₂ тиазол); 4.04 (2H, т, *J* = 7.1, CH₂N); 7.20 (2H, д, *J* = 9.0, H Ar); 7.44 (2H, д, *J* = 9.0, H Ar); 10.92 (1H, с, CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 179.7 (4-C=O); 173.7 (CO₂H); 156.1 (C-2 тиазол); 139.5 (C-1 Ar); 135.2 (CCH₃); 130.6 (C-3,5 Ar); 123.1 (C-2,6 Ar); 41.8 (NCH₂); 36.1 (SCH₂); 30.2 (CH₂CO₂H); 20.8 (CCH₃). Найдено, %: С 56.15; Н 5.15; N 9.99; S 11.46. C₁₃H₁₄N₂O₃S. Вычислено, %: С 56.10; Н 5.07; N 10.06; S 11.52.

***N*-(4-Метоксифенил)-*N*-(4-оксо-4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил)-β-аланин (2c).** Выход 79%, т. пл. 189–191 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.71 (2H, т, *J* = 7.1, CH₂C(O)); 3.62 (2H, с, CH₂ тиазол); 3.72 (3H, с, CH₃); 4.05 (2H, т, *J* = 7.1, CH₂N); 6.71 (2H, д, *J* = 9.2, H Ar); 7.02 (2H, д, *J* = 9.2, H Ar); 10.95 (1H, с, CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 179.9 (4-C=O); 173.9 (CO₂H); 155.7 (C-2 тиазол); 155.4 (C-4 Ar); 135.6 (C-1 Ar); 126.7 (C-2,6 Ar); 115.2 (C-3,5 Ar); 55.6 (CH₃); 41.5 (NCH₂); 36.2 (SCH₂); 30.3 (CH₂CO₂H). Найдено, %: С 53.15; Н 4.74; N 9.60; S 10.92. C₁₃H₁₄N₂O₄S. Вычислено, %: С 53.05; Н 4.79; N 9.52; S 10.89.

***N*-(4-Нитрофенил)-*N*-(4-оксо-4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил)-β-аланин (2d).** Выход 74%, т. пл. 206–207 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.73 (2H, т, *J* = 7.1, CH₂C(O)); 3.63 (2H, с, CH₂ тиазол); 4.02 (2H, т, *J* = 7.1, CH₂N); 7.27 (2H, д, *J* = 8.9, H Ar); 8.47 (2H, д, *J* = 8.9, H Ar); 10.91 (1H, с, CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 179.8 (4-C=O); 173.7 (CO₂H); 155.2 (C-2 тиазол); 146.7 (C-1 Ar); 142.4 (C-4 Ar); 125.1 (C-3,5 Ar); 123.8 (C-2,6 Ar); 41.2 (NCH₂); 36.0 (SCH₂); 30.1 (CH₂CO₂H). Найдено, %: С 46.35; Н 3.67; N 13.50; S 10.45. C₁₂H₁₁N₃O₅S. Вычислено, %: С 46.60; Н 3.58; N 13.59; S 10.37.

***N*-(4-(Фениламино)фенил)-*N*-(4-оксо-4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил)-β-аланин (2e).** Выход 70%, т. пл. 205–206 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.73 (2H, т, *J* = 7.1, CH₂C(O)); 3.61 (2H, с, CH₂ тиазол); 4.04 (2H, т, *J* = 7.1, CH₂N); 6.84–7.44 (9H, м, H Ar); 8.06 (1H, с, NH); 10.64 (1H, с, CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 179.7 (4-C=O); 173.6 (CO₂H); 153.7 (C-2 тиазол); 146.6 (C-1' Ar); 136.8 (C-1 Ar); 136.7 (C-4 Ar); 128.8 (C-3',5' Ar); 123.4 (C-3,5 Ar); 123.3 (C-2,6 Ar); 116.9 (C-4' Ar); 113.6 (C-2',6' Ar); 41.1 (NCH₂); 36.2 (SCH₂); 30.0 (CH₂CO₂H). Найдено, %: С 60.79; Н 4.87; N 11.91; S 9.06. C₁₈H₁₇N₃O₃S. Вычислено, %: С 60.83; Н 4.82; N 11.82; S 9.02.

***N*-[5-(Карбоксиметил)-4-оксо-4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил]-*N*-фенил-β-аланин (3).** Выход 70 %, т. пл. 223–225 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.71 (2H, т, *J* = 7.1, CH₂C(O)); 4.02 (2H, т, *J* = 7.1, CH₂N); 3.13 (1H, д, д, ²*J* = 17.2, ³*J* = 8.0) и 3.33 (2H, д, д, ²*J* = 17.2, ³*J* = 6.5, CH₂); 4.53 (1H, м, CH тиазол); 7.06–7.18 (3H, м, H Ar); 7.69–7.72 (2H, м, H Ar); 10.96 (1H, с, CO₂H), 11.98 (1H, с, CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 177.6 (4-C=O); 173.9 (CO₂H); 173.0 (CO₂H); 156.9 (C-2 тиазол); 141.5 (C-1 Ar); 131.0 (C-3,5 Ar); 126.4 (C-2,6 Ar); 125.7 (C-4 Ar); 44.3 (CHS); 42.7 (CHCH₂); 41.5 (NCH₂); 30.1 (CH₂CO₂H). Найдено, %: С 52.15; Н 4.45; N 8.62; S 10.01. C₁₄H₁₄N₂O₅S. Вычислено, %: С 52.17; Н 4.38; N 8.69; S 9.95.

При поддержке Министерств образования и науки Украины и Литвы (договор Украина–Литва М/43-2009 и Литва–Украина ТМРЗ-1/2009).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Б. С. Зименковский, Р. Б. Лесик, *4-Тиазолонды. Химия, физиологическое действие, перспективы*, Новая книга, Винница, 2004.
2. R. Lesyk, B. Zimenkovsky, I. Subtelna, I. Nektogayev, G. Kazmirchuk, *Acta Pol. Pharm. – Drug Research*, **60**, 457 (2003).
3. K. Anusevicius, R. Vaickelioniene, V. Mickevicius, in *Proceedings of the 1st*

*Intern. Conf. of Young Scientists "Chemistry & Chemical Technology 2010",
Lviv, Ukraine, 2010, p. 60.*

**М. Стасевич, В. Лубенец, Р. Мусянович, В. Новиков*,
В. Мицкявичюс^а, З. И. Бересневичюс^а, К. Руткаускас^а**

*Национальный университет "Львовская политехника",
ул. С. Бандеры, 12, Львов 79013, Украина
e-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua*

Поступило 21.04.2011

*^аКаунасский технологический университет,
ул. К. Донелайчио, 73, Каунас LT-44029, Литва
e-mail: Vytautas.Mickevicius@ktu.lt*

ХГС. – 2011. – № 8. – С. 1272

*Светлой памяти академика М. О. Лозинского
посвящается*

СИНТЕЗ

13-ФЕНИЛ-9,15-ДИТИА-2-АЗАТРИЦИКЛО[9.3.1.0^{3,8}]ПЕНТАДЕКА- 1(14),3,5,7-ТЕТРАЕНА

Ключевые слова: 9,15-дитиа-2-азатрицикло[9.3.1.0^{3,8}]пентадека-1(14),3,5,7-тетраен, домино-реакции, реакция *гетеро*-Дильса–Альдера.

Методология домино-реакций в последнее время находит все более широкое применение в органическом синтезе [1, 2]. Значительный потенциал имеют, в частности, домино-реакции, в которых первоначально образующийся гетеродиеновый фрагмент участвует в последующих реакциях циклоприсоединения [1–4].

В этой работе изучена возможность формирования новой гетероциклической системы путем протекания внутримолекулярной реакции *гетеро*-Дильса–Альдера первоначально образующегося продукта *N*-ацилирования 2-(2-пропен-1-илсульфанил)анилина (**1**).

Взаимодействием фенилпропенамида **1** с хлорангидридом коричной кислоты (**2**) получено соединение **3**, в котором имеется гетеродиеновая система C=C–C=O [5]. Оказалось, что внутримолекулярная реакция *гетеро*-Дильса–Альдера с образованием соединения **4** не происходит даже при кипячении в толуоле и катализе кислотами Льюиса. Известно, что