

И. В. Кулаков^{1*}, О. С. Никитина¹, А. С. Фисюк^{1,2},
Д. С. Гончаров¹, З. Т. Шульгау³, А. Е. Гуляев³

СИНТЕЗ И ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ N-АЦИЛ- И N-АЛЛИЛ-N'-(2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО- ПИРИДИН-3-ИЛ)ТИОМОЧЕВИН

Изучены реакции 3-амино-4,6-диметилпиридин-2(1*H*)-она и 3-амино-4-фенилпиридин-2-она с ацилизотиоцианатами (бензоил-, 4-бромбензоил- и метакрилоил-изотиоцианат) и аллилизотиоцианатом. Полученные *N*-карбамотиоилметакриламиды и *N*-аллилтиомочевины в реакциях внутримолекулярной гетероциклизации образуют соответствующие производные 1,3-тиазин-4-она и 1,3-тиазолина. Показано, что синтезированные тиомочевины, в отличие от исходного 3-амино-4,6-диметилпиридин-2(1*H*)-она, не проявляют антирадикальной активности.

Ключевые слова: 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны, изотиоцианаты, 1,3-тиазины, 1,3-тиазолины, тиомочевины, внутримолекулярная циклизация.

3-Аминопиридин-2-оны и их производные интересны своей биологической активностью. Среди них обнаружены антикоагулянты, ингибиторы тромбина [1], противовирусные препараты [2], в том числе активные против ВИЧ-1 [3]. В клинической практике применяется препарат Амрилон, обладающий кардиотоническим и сосудорасширяющим эффектами [4]. Среди аналогов 3-аминопиридинов можно также упомянуть препарат Мексидол (сукцинат 3-окси-6-метил-2-этилпиридина), обладающий антиоксидантным и мембранопротекторным свойствами. Особенность структуры этих соединений обусловлена наличием встроенного структурного фрагмента аминокислоты, что позволяет использовать их в качестве пептидомиметиков [5].

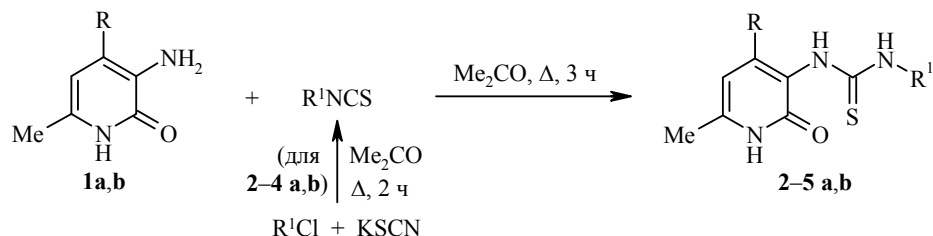
Известно, что тиоурейдные производные обладают не только ценными фармакологическими свойствами и находят применение как противоэпилептические [6], антидиабетические [7], противораковые [8], антитуберкулезные [9] и другие терапевтически активные вещества [10], но и являются исходными синтонами в синтезе многих серосодержащих гетероциклов. Таким образом, введение в структуру 3-аминопиридинов серосодержащих, в том числе и гетероциклических, фрагментов может привести к усилению основных или появлению новых биологических свойств.

Ранее [11, 12] мы разработали удобный способ получения 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов, основанный на внутримолекулярной циклизации хлор-ацетамидов β-енаминокетонов.

До настоящего исследования тиомочевины, полученные на основе 3-аминопиридин-2(1*H*)-она, были представлены лишь единичным примером [13]. С целью получения ранее неизвестных тиоурейдных и тиомочевинных производных пиридинов **2–5** мы изучили взаимодействие соединений **1a,b** с ацилизотиоцианатами по методике, описанной ранее [14, 15].

Синтез исходных ацилизотиоцианатов проводили *in situ* нагреванием соответствующих хлорангидридов (бензоилхлорид, *n*-бромбензоилхлорид и метакри-

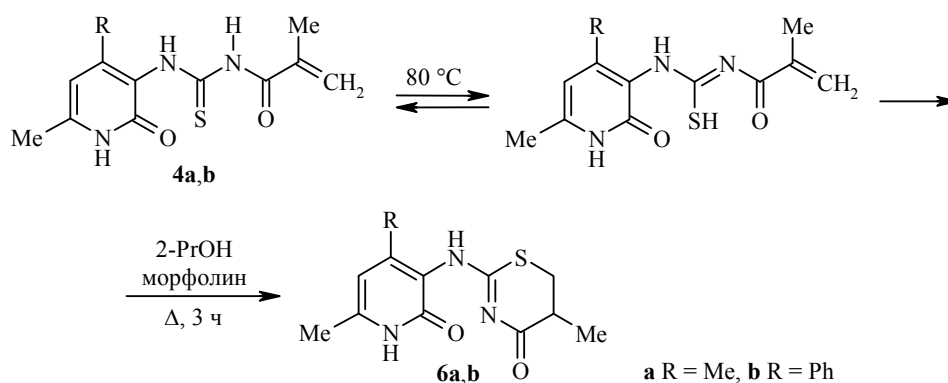
лоилхлорид) с роданидом калия в ацетоне. Дальнейшее взаимодействие полученных ацилизотиоцианатов с 3-аминопиридин-2(1*H*)-онами **1a,b** приводило к образованию производных тиомочевины **2–5 a,b**. Соединения **2–5 a,b** – умеренно растворимые в полярных органических растворителях мелкокристаллические порошкообразные вещества белого или светло-жёлтого цвета.



a R = Me, **b** R = Ph; **2** R¹ = PhCO, **3** R¹ = 4-BrC₆H₄CO, **4** R¹ = H₂C=C(Me)CO, **5** R¹ = аллил

Строение соединений **2–5 a,b** подтверждено данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии и элементным анализом. Так, в спектре соединения **3a** присутствуют два синглета протонов метильных групп при 2.05 и 2.15 м. д. Протон Н-5 пиридинового цикла даёт синглет при 5.92 м. д. При 7.73 и 7.91 м. д. находятся два дублета четырёх ароматических протонов. Протоны групп NH проявляются в слабом поле при 11.57, 11.63 и 11.67 м. д.

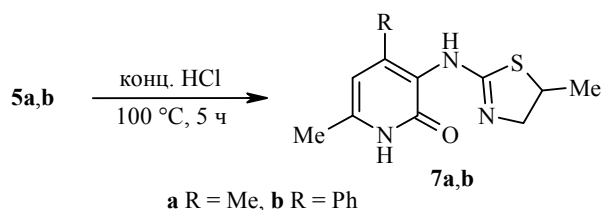
В работе [16] сообщалось, что метакрилоилтиомочевины под действием оснований способны к внутримолекулярной циклизации. Мы показали, что соединения **4a,b** при нагревании в 2-пропанол в присутствии морфолина в течение 3 ч претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием производных 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она **6a,b** с выходами 60–67%. Циклизация метакрилоилтиомочевины **4b**, в отличие от соединения **4a**, протекает уже на стадии её получения без добавления каталитических количеств основания при нагревании в ацетоне. Аналогичное поведение метакрилоилтиомочевин было отмечено в работе [17]. Замыкание 1,3-тиазинового цикла, по-видимому, протекает вследствие внутримолекулярной нуклеофильной атаки атома серы по активированной двойной связи метакрилоилтиоуреидного фрагмента **4a,b**.



Образование 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-онов **6a,b** подтверждено отсутствием в их спектрах ЯМР ¹H сигналов терминальных протонов двойной связи исходных соединений, проявляющихся (например для соединения **4a**) двумя дублетами при 5.69 и 5.99 м. д., а также синглета тиоуреидного протона

NHCO при 11.49 м. д. Кроме того, в спектрах ЯМР ^1H соединений **6a,b** наблюдается расщепление сигналов метильных протонов на дублет при 1.13 и 1.19 м. д., свидетельствующее об их взаимодействии с метиновым протоном тиазинового кольца. Наличие сигналов метинового и метиленовых протонов 1,3-тиазинового кольца в виде мультиплетов и дублета дублетов также свидетельствует в пользу образования соединения **6a**.

Известно [18], что аллилтиомочевины при действии кислот или галогенов циклизуются в 1,3-тиазолины. В продолжение ранее начатых исследований по синтезу и изучению реакционной способности ненасыщенных производных тиомочевин [15, 19] нами осуществлена внутримолекулярная циклизация соединений **5a,b** при нагревании их в соляной кислоте в течение 5 ч в запаянной стеклянной ампуле на кипящей водяной бане. Продуктами этой реакции оказались 1,3-тиазолины **7a,b**, полученные с хорошими выходами.



При исследовании продуктов реакции спектроскопией ЯМР ^1H установлено, что образовавшиеся при циклизации метильные протоны тиазолинового цикла проявляются в виде дублета с КССВ 6.7 Гц при 1.28 м. д. (соединение **7a**). Метиленовые протоны тиазолинового цикла проявляются в виде двух дублет дублетов с КССВ 10.6 и 6.1 Гц при 3.18 и 3.63 м. д.

С целью установления возможной биологической активности синтезированных соединений были проведены испытания соединений **3a**, **4a** и **6a** на наличие антирадикального действия в отношении катион-радикала 2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты) ($\text{ABTS}^{+\cdot}$). В работе сравнивали скорость "тушения" $\text{ABTS}^{+\cdot}$ исследуемыми веществами и стандартом, в качестве которого использовали полусинтетический водорастворимый аналог витамина Е – (\pm)-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновую кислоту (коммерческое название Тролокс). Использование Тролокса позволяет оценить эффективность антирадикального действия через так называемый тролоксовый эквивалент антиоксидантной эффективности – ТЕАС (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity). Значения ТЕАС указывают, какое количество Тролокса в ммоль/л (мМ) "тушит" $\text{ABTS}^{+\cdot}$ с той же эффективностью, что и 1 мМ анализируемого соединения.

В результате проведенных исследований установлено, что соединение **1a** проявляет антирадикальную активность в отношении радикала $\text{ABTS}^{+\cdot}$, сопоставимую с Тролоксом, поскольку значение ТЕАС для данного соединения оказалось 1.11 ± 0.04 . Соединения **3a**, **4a** и **6a** в условиях данного теста антирадикальную активность не проявили.

Таким образом, на основе 4,6-дизамещенных 3-аминопиридин-2-(1*H*)-онов нами получены неописанные ранее тиоуреидные производные, изучено превращение этих соединений в пиридин-2(1*H*)-оны, содержащие в положении 3 атом азота, связанный с тиазинным и тиазолиновым циклами. Показано, что 3-амино-4,6-диметилпиридин-2(1*H*)-он обладает высокой антирадикальной активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Infracum FT-801 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker DRX400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 (соединение **5b**) и DMCO-d_6 (остальные соединения), внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ проведён на приборе Carlo Erba 1106 CHN. Температуры плавления определены на столике Кофлера. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проведён методом ТСХ на пластинах Sorbfil UV-254, проявление парами иода или УФ светом.

Исходные 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны **1a, b** получены по методике работы [12].

N-[(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамотионил]бензамид (2a). Смесь 311 мг (3.2 ммоль) KSCN , 0.4 мл (3.2 ммоль) PhCOCl в 30 мл ацетона кипятят в колбе с обратным холодильником при перемешивании в течение 2 ч. Выпавший осадок KCl отфильтровывают, фильтрат прикапывают к раствору 414 мг (3.0 ммоль) 3-амино-4,6-диметилпиридин-2(1*H*)-она (**1a**) в 10 мл ацетона, перемешивают при кипячении ещё в течение 3 ч. Реакционную смесь с выпавшим осадком охлаждают, осадок отфильтровывают и промывают ацетоном. Перекристаллизовывают из смеси 2-PrOH–ДМФА, 2:1. Выход 682 мг (76%), светло-жёлтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 230–232 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3132, 2998, 2914 (NH), 1676, 1632 (C=O), 1532 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.07 (3H, с, 4- CH_3); 2.16 (3H, с, 6- CH_3); 5.92 (1H, с, H-5); 7.53 (2H, т, *J* = 7.6, H-3,5 Ph); 7.65 (1H, т, *J* = 7.6, H-4 Ph); 7.98 (2H, д, *J* = 7.8, H-2,6 Ph); 11.42 (1H, с, NHCSNHCO); 11.62 (1H, уш. с, NHCO); 11.64 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.2 (4,6- CH_3); 106.6 (C-5); 123.4 (C-4); 128.4 (C-2,6 Ph); 128.6 (C-3,5 Ph); 132.1 (C-1 Ph); 133.1 (C-4 Ph); 143.1 (C-3); 147.6 (C-6); 159.5 (C-2); 168.3 (COPh); 180.9 (C=S). Найдено, %: C 60.19; H 5.44; N 14.36. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 59.78; H 5.02; N 13.94.

N-[(6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамотионил]бензамид (2b) получают аналогично соединению **2a** из 117 мг (1.2 ммоль) KSCN , 0.14 мл (1.2 ммоль) PhCOCl и 200 мг (1.0 ммоль) 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она (**1b**). Выход 244 мг (67%), светло-жёлтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 218–220 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3140 (NH), 1643 (C=O), 1533 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.24 (3H, с, 6- CH_3); 6.05 (1H, с, H-5); 7.34–7.41 (3H, м, H-2,4,6 Ph); 7.47–7.51 (4H, м, H-3,5 Ph, H-3,5 COPh); 7.62 (1H, т, *J* = 7.4, H-4 COPh); 7.91 (2H, д, *J* = 7.2, H-2,6 COPh); 11.41 (1H, с, NHCSNHCO); 11.63 (1H, уш. с, NHCO); 11.92 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.9 (6- CH_3); 106.0 (C-5); 122.8 (C-1 Ph); 128.1 (C-2,6 Ph); 128.7 (C-3,5 Ph); 128.9 (C-4 Ph, C-2,6 COPh); 129.0 (C-3,5 COPh); 132.4 (C-1 COPh); 133.6 (C-4 COPh); 137.6 (C-4); 144.5 (C-3); 149.4 (C-6); 160.0 (C-2); 168.4 (COPh); 182.0 (C=S). Найдено, %: C 66.47; H 5.03; N 11.89. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 66.10; H 4.71; N 11.56.

4-Бром-N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамотионил]бензамид (3a) получают аналогично соединению **2a** из 0.60 г (6.2 ммоль) KSCN , 1.36 г (6.2 ммоль) 4-бромбензоилхлорида и 0.80 г (5.8 ммоль) 3-амино-4,6-диметилпиридин-2(1*H*)-она (**1a**). Выход 1.87 г (85%), белый мелкокристаллический порошок, т. пл. 225–227 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3139, 2994, 2924 (NH), 1677, 1632 (C=O), 1528 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.05 (3H, с, 4- CH_3); 2.15 (3H, с, 6- CH_3); 5.92 (1H, с, H-5); 7.73 (2H, д, *J* = 6.8, H-3,5 Ar); 7.91 (2H, д, *J* = 6.8, H-2,6 Ar); 11.57 (1H, с, NHCSNHCO); 11.63 (1H, с, NHCO); 11.67 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.2 (4,6- CH_3); 106.6 (C-5); 123.4 (C-4); 127.1 (C-4 Ar); 130.8 (C-2,6 Ar); 131.4 (C-1 Ar); 131.5 (C-3,5 Ar); 143.1 (C-3); 147.6 (C-6); 159.4 (C-2); 167.4 (COAr); 180.8 (C=S). Найдено, %: C 47.75; H 4.14; N 11.37. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 47.38; H 3.71; N 11.05.

4-Бром-N-[(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамотионил]бензамид (3b) получают аналогично соединению **2a** из 107 мг (1.1 ммоль) KSCN , 242 мг (1.1 ммоль) 4-бромбензоилхлорида и 200 мг (1.0 ммоль) 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она (**1b**). Выход 288 мг (65%), белый мелкокристаллический порошок, т. пл. 214–215 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3213, 3010, 2927 (NH), 1651, 1632 (C=O), 1540 (C=S).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.23 (3H, с, 6- CH_3); 6.04 (1H, с, Н-5); 7.34–7.40 (3H, м, Н-3,4,5 Ph); 7.48 (2H, д, $J = 8.2$, Н-2,6 Ph); 7.70 (2H, д, $J = 8.6$, Н-3,5 Ar); 7.85 (2H, д, $J = 8.6$, Н-2,6 Ar); 11.52 (1H, с, NHCSNHCO); 11.55 (1H, с, NHCO); 11.92 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.9 (6- CH_3); 106.0 (C-5); 122.8 (C-1 Ph); 127.6 (C-4 Ar); 128.1 (C-2,6 Ph); 128.7 (C-3,5 Ph); 128.9 (C-4 Ph); 131.1 (C-3,5 Ar); 131.6 (C-1 Ar); 131.9 (C-2,6 Ar); 137.6 (C-4); 144.7 (C-3); 149.4 (C-6); 160.0 (C-2); 167.5 (COAr); 181.8 (C=S). Найдено, %: С 54.68; Н 3.96; N 9.87. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 54.31; Н 3.65; N 9.50.

N-[(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамотионил]метакриламид (4a) получают аналогично соединению **2a** из 505 мг (5.2 ммоль) KSCN , 0.5 мл (5.2 ммоль) хлорангидрида метакриловой кислоты и 690 мг (5.0 ммоль) 3-амино-4,6-диметилпиридин-2(1H)-она (**1a**). Выход 968 мг (73%), белый мелкокристаллический порошок, т. пл. 229–230 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3143, 2998 (NH), 1686, 1634 (C=O, C=C), 1526 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.94 (3H, с, $\text{SOC}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$); 2.02 (3H, с, 4- CH_3); 2.14 (3H, с, 6- CH_3); 5.69 (1H, д, $J = 1.4$) и 5.99 (1H, уш. д, $J = 0.6$, $=\text{CH}_2$); 5.91 (1H, с, Н-5); 10.95 (1H, с, NHCSNHCO); 11.49 (1H, с, NHCO); 11.62 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.5 ($=\text{C}-\text{CH}_3$); 18.6 (4- CH_3); 18.7 (6- CH_3); 107.0 (C-5); 123.8 ($=\text{CH}_2$); 124.9 (C-4); 138.1 ($\text{C}=\text{CH}_2$); 143.5 (C-3); 148.0 (C-6); 159.9 (C-2); 169.8 (CSNHCO); 181.2 (C=S). Найдено, %: С 54.71; Н 6.14; N 15.37. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 54.32; Н 5.70; N 15.84.

N-[(6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамотионил]метакриламид (4b) получают аналогично соединению **2a** (без последующего кипячения полученного изотиоцианата с соединением **1b**) из 107 мг (1.1 ммоль) KSCN , 0.12 мл (1.1 ммоль) хлорангидрида метакриловой кислоты и 200 мг (1.0 ммоль) 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-она (**1b**). Выход 154 мг (47%), белый мелкокристаллический порошок, т. пл. 175–177 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=O, C=C), 1523 (C=S), 3134, 3020 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.87 (3H, с, $\text{SOC}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$); 2.22 (3H, с, 6- CH_3); 5.66 (1H, д, $J = 1.5$) и 6.03 (1H, д, $J = 0.8$, $=\text{CH}_2$); 5.93 (1H, с, Н-5); 7.34–7.46 (5H, м, Н Ph); 10.96 (1H, с, NHCSNHCO); 11.47 (1H, с, NHCO); 11.95 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.5 ($=\text{C}-\text{CH}_3$); 18.9 (6- CH_3); 106.0 (C-5); 122.7 ($=\text{CH}_2$); 125.0 (C-1 Ph); 128.1 (C-2,6 Ph); 128.7 (C-3,5 Ph); 128.9 (C-4 Ph); 137.6 (C-4); 137.9 ($\text{C}=\text{CH}_2$); 144.5 (C-3); 149.3 (C-6); 160.0 (C-2); 169.5 (CSNHCO); 181.9 (C=S). Найдено, %: С 62.51; Н 5.01; N 12.49. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 62.37; Н 5.23; N 12.83.

1-Аллил-3-(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)тиомочевина (5a). К суспензии 1.50 г (11 ммоль) 3-амино-4,6-диметилпиридин-2(1H)-она (**1a**) в 30 мл ацетона прикапывают 1.5 мл (15 ммоль) аллилизотиоцианата. Кипятят в колбе с обратным холодильником при перемешивании в течение 3 ч. Выпавший осадок охлаждают, отфильтровывают, промывают холодным ацетоном. Перекристаллизовывают из 2-PrOH. Выход 2.21 г (85%), белый мелкокристаллический порошок, т. пл. 190–192 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3280, 3107 (NH), 1638 (C=O), 1537 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.98 (3H, с, 4- CH_3); 2.12 (3H, с, 6- CH_3); 4.06 (2H, уш. с, CH_2); 5.03 (1H, д, $J = 10.3$, $J = 1.5$) и 5.16 (1H, д, $J = 17.3$, $J = 1.7$, $=\text{CH}_2$); 5.82 (1H, д, д, т, $J = 17.2$, $J = 10.4$, $J = 5.2$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.89 (1H, с, Н-5); 7.58 (1H, уш. с, NHCH_2); 8.45 (1H, уш. с, NHCSNHCH_2); 11.60 (1H, уш. с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.0 (4- CH_3); 18.1 (6- CH_3); 46.4 (NHCH_2); 106.8 (C-5); 115.2 ($=\text{CH}_2$); 135.1 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 142.3 (C-4); 148.2 (C-3); 148.4 (C-6); 160.4 (C-2); 181.9 (C=S). Найдено, %: С 55.98; Н 5.97; N 18.17. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 55.67; Н 6.37; N 17.71.

1-Аллил-3-(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)тиомочевину (5b) получают аналогично соединению **5a** из 800 мг (4.0 ммоль) 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-она (**1b**) и 0.4 мл (4.2 ммоль) аллилизотиоцианата. Выход 849 мг (71%), белый мелкокристаллический порошок, т. пл. 185–186 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.30 (3H, с, 6- CH_3); 4.13 (2H, уш. с, CH_2); 5.03 (1H, д, $J = 9.6$) и 5.13 (1H, д, $J = 17.0$, $=\text{CH}_2$); 5.76 (1H, д, д, т, $J = 11.1$, $J = 5.4$, $J = 5.1$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.19 (1H, с, Н-5); 7.38–7.44 (5H, м, Н Ph); 7.45 (1H, уш. с, NHCH_2); 7.71 (1H, уш. с, NHCSNHCH_2); 13.09 (1H, уш. с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.8 (6- CH_3); 48.1 (NHCH_2); 109.2 (C-5); 116.5 ($=\text{CH}_2$); 122.7 (C-1 Ph); 128.4 (C-2,6 Ph); 128.9 (C-3,5 Ph); 129.4 (C-4 Ph); 133.7

(CH₂C=CH₂); 135.9 (C-4); 143.4 (C-3); 149.6 (C-6); 162.3 (C-2); 183.5 (C=S). Найдено, %: C 64.58; H 5.39; N 14.43. C₁₆H₁₇N₃OS. Вычислено, %: C 64.19; H 5.72; N 14.03.

2-[4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)амино]-5-метил-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин-4-он (6a). Суспензию 260 мг (1.0 ммоль) *N*-метакриламида **4a** кипятят в 20 мл 2-PrOH в течение 3 ч в присутствии 0.5 мл морфолина до полного растворения исходного соединения. Выпавший после охлаждения осадок, отфильтровывают, промывают холодным 2-PrOH, сушат на воздухе. Выход 179 мг (67%), светло-жёлтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 249–250 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1699, 1634 (C=O), 1604 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.19 (3H, д, *J* = 6.9, CHCH₃); 1.87 (3H, с, 4'-CH₃); 2.09 (3H, с, 6'-CH₃); 2.69–2.82 (1H, м, CНMe); 2.89 (1H, д, *J* = 12.9, *J* = 9.8) и 3.03 (1H, д, *J* = 12.9, *J* = 3.7, SCH₂); 5.81 (1H, с, H-5'); 11.08 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.4 (CHCH₃); 17.5 (4'-CH₃); 18.5 (6'-CH₃); 29.4 (SCH₂); 37.4 (CНMe); 107.1 (C-5'); 132.9 (C-4'); 137.4 (C-3'); 138.8 (C-6'); 153.1 (C-2'); 157.7 (S–C=N); 173.4 (C-4). Найдено, %: C 54.77; H 5.37; N 15.40. C₁₂H₁₅N₃O₂S. Вычислено, %: C 54.32; H 5.70; N 15.84.

5-Метил-2-[(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)амино]-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин-4-он (6b) получают аналогично соединению **6a** из соединения **4b** (или на стадии получения соединения **4b** при кипячении в ацетоне). Выход 60%, светло-жёлтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 255–257 °С (2-PrOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2850 (NH), 1693, 1628 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.13 (3H, д, *J* = 7.0, CHCH₃); 2.18 (3H, с, 6'-CH₃); 2.69 (1H, уш. с, CНMe); 2.89 (1H, д, *J* = 12.9, *J* = 9.6) и 3.05 (1H, д, *J* = 12.9, *J* = 3.7, SCH₂); 5.99 (1H, с, H-5'); 11.35 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.3 (CHCH₃); 18.7 (6'-CH₃); 29.6 (SCH₂); 37.4 (CНMe); 105.9 (C-5'); 128.3 (C-4 Ph); 128.4 (C-3,5 Ph); 128.6 (C-2,6 Ph); 131.9 (C-3'); 138.3 (C-1 Ph); 139.1 (C-4'); 139.3 (C-6'); 153.7 (C-2'); 158.0 (S–C=N); 173.2 (C-4). Найдено, %: C 62.70; H 5.64; N 12.52. C₁₇H₁₇N₃O₂S. Вычислено, %: C 62.37; H 5.23; N 12.83.

4,6-Диметил-3-[(5-метил-4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2(1H)-он (7a). Раствор 640 мг (3.0 ммоль) соединения **5a** в 10 мл конц. HCl нагревают в запаянной стеклянной ампуле на водяной бане в течение 5 ч. После охлаждения ампулу вскрывают, реакционную смесь подщелачивают 40% раствором NaOH до нейтральной среды и экстрагируют EtOAc (3 × 30 мл). Органический экстракт сушат над Na₂SO₄, растворитель отгоняют, остаток растирают с гексаном. Выход 396 мг (56%), светло-жёлтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 222–223 °С (гексан–PhH, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3449, 3325 (NH), 1638 (C=O), 1597 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.28 (3H, д, *J* = 6.7, CHCH₃); 1.89 (3H, с, 4-CH₃); 2.05 (3H, с, 6-CH₃); 3.18 (1H, д, *J* = 10.6, *J* = 6.1) и 3.63 (1H, д, *J* = 10.6, *J* = 6.5, NCH₂); 3.73–3.81 (1H, м, CНMe); 5.76 (1H, с, H-5); 9.41 (1H, уш. с, 3-NH)*. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 17.3 (4-CH₃); 17.7 (6-CH₃); 20.3 (CHCH₃); 42.4 (CНMe); 71.8 (=NCH₂); 106.6 (C-5); 133.8 (C-4); 137.5 (C-3); 138.6 (C-6); 158.9 (C-2); 160.7 (S–C=N). Найдено, %: C 56.13; H 6.02; N 18.09. C₁₁H₁₅N₃OS. Вычислено, %: C 55.67; H 6.37; N 17.71.

6-Метил-3-[(5-метил-4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил)амино]-4-фенилпиридин-2(1H)-он (7b) получают аналогично тиазолину **7a** из 600 мг (2.0 ммоль) тиомочевины **5b**. После вскрытия ампулы и подщелачивания солянокислого раствора выпадает белый кристаллический осадок, который отфильтровывают и сушат. Выход 533 мг (89%), светло-жёлтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 251–253 °С (2-PrOH–ДМФА, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3143 (NH), 1650, 1630 (C=O), 1603 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.23 (3H, д, *J* = 6.7, CHCH₃); 2.14 (3H, с, 6-CH₃); 3.08 (1H, д, *J* = 10.3, *J* = 5.6) и 3.54 (1H, д, *J* = 10.3, *J* = 6.4, =NCH₂); 3.71 (1H, т. д, *J* = 12.7, *J* = 6.7, CНMe); 5.90 (1H, с, H-5); 7.25–7.41 (5H, м, H Ph); 7.95 (1H, уш. с, 3-NH)*. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 17.9 (6-CH₃); 20.1 (CHCH₃); 41.8 (CНMe); 71.7 (=NCH₂); 105.3 (C-5); 127.0 (C-4 Ph); 127.4 (C-3,5 Ph); 128.2 (C-2,6 Ph); 137.2 (C-3); 138.6 (C-4, C-1 Ph); 138.7 (C-6); 159.1 (C-2); 161.7 (S–C=N). Найдено, %: C 64.57; H 5.38; N 14.36. C₁₆H₁₇N₃OS. Вычислено, %: C 64.19; H 5.72; N 14.03.

* Сигнал протона 1-NH не проявляется, вероятно, вследствие дейтеробмена.

Биологические исследования. Антирадикальное действие образцов соединений **1a**, **3a**, **4a** и **6a** исследовали в отношении катион-радикала 2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты) (ABTS⁺), используя набор Antioxidant Assay Kit (Sigma) в соответствии с инструкцией производителя. Принцип метода заключается в образовании радикала феррилмиоглобина из метмиоглобина и пероксида водорода, который окисляет ABTS с образованием катион-радикала – ABTS⁺. Внесение в раствор различных антирадикальных агентов приводит к их взаимодействию с ABTS⁺ и быстрому расходованию ("тушению") последнего. Расходование ABTS⁺ сопровождается характерными спектральными изменениями, позволяющими регистрировать скорость реакции [20].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 11-03-00338-а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. C. A. Isaacs, K. J. Cutrona, C. L. Newton, P. E. J. Sanderson, M. G. Solinsky, E. P. Baskin, I-W. Chen, C. M. Cooper, J. J. Cook, S. J. Gardell, S. D. Lewis, R. J. Lucas, Jr., E. A. Lyle, J. J. Lynch, Jr., A. M. Naylor-Olsen, M. T. Stranieri, K. Vastag, J. P. Vacca, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 1719 (1998).
2. P. K. Gupta, P. A. McKernau, G. R. Revankar, A. D. Cook, R. K. Robins, N. K. Dalby, P. C. Canonico, A. D. Adams, *J. Med. Chem.*, **27**, 1389 (1984).
3. W. S. Saari, J. S. Wai, T. E. Fisher, C. M. Thomas, J. M. Hoffman, C. S. Rooney, A. M. Smith, J. H. Jones, D. L. Bamberger, M. E. Goldman, J. A. O'Brien, J. H. Nunberg, J. C. Quintero, W. A. Schleif, E. A. Emimi, and P. S. Anderson, *J. Med. Chem.*, **21**, 3792 (1992).
4. A. Ward, R. N. Brogden, R. C. Heel, T. M. Speight, G. S. Avery, *Drugs*, **26**, 468 (1983).
5. P. S. Dragovich, T. J. Prins, R. Zhou, E. L. Brown, F. C. Maldonado, S. A. Fuhrman, L. S. Zalman, T. Tuntland, C. A. Lee, A. K. Patick, D. A. Matthews, T. F. Hendrickson, M. B. Kosa, B. Liu, M. R. Batugo, J. P. R. Gleeson, S. K. Sakata, L. Chen, M. C. Guzman, J. W. Meador, R. A. Ferre, S. T. Worland, *J. Med. Chem.*, **45**, 1607 (2002).
6. A. Le Tiran, J. P. Stables, H. Kohn, *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 2693 (2001).
7. L. Somsák, L. Kovács, M. Tóth, E. Osz, L. Szilágyi, Z. Györgydeák, Z. Dinya, T. Dócsa, B. Tóth, P. Gergely, *J. Med. Chem.*, **44**, 2843 (2001).
8. H.-G. Lerchen, J. Baumgarten, K. von dem Bruch, T. E. Lehmann, M. Sperzel, G. Kempka, H.-H. Fiebig, *J. Med. Chem.*, **44**, 4186 (2001).
9. М. Д. Машковский, *Лекарства XX века*, Новая Волна, Москва, 1998, с. 320.
10. В. В. Мозолис, С. П. Йокубайтите, *Успехи химии*, **7**, 1310 (1973).
11. Д. С. Гончаров, А. С. Костюченко, А. С. Фисюк, *ХГС*, 1005 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 793 (2009).]
12. А. С. Фисюк, И. В. Кулаков, Д. С. Гончаров, О. С. Никитина, Ю. П. Богза, А. Л. Шацаускас, *ХГС*, 241 (2014). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 217 (2014).]
13. В. П. Кислый, А. М. Шестопалов, Н. Д. Каграманов, В. В. Семенов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 559 (1997) [*Russ. Chem. Bull.*, **46**, 539 (1997).]
14. И. В. Кулаков, О. А. Нуркенов, Д. М. Турдыбеков, Б. Т. Ибрагимов, С. А. Талипов, З. М. Жамбеков, А. А. Айнабаев, К. М. Турдыбеков, *Химия природ. соединений*, 183 (2009). [*Chem. Nat. Compd.*, **45**, 209 (2009).]
15. И. В. Кулаков, О. А. Нуркенов, Д. М. Турдыбеков, А. А. Айнабаев, К. М. Турдыбеков, А. М. Газалиев, *Химия природ. соединений*, 56 (2009). [*Chem. Nat. Compd.*, **45**, 66 (2009).]
16. И. В. Кулаков, Д. М. Турдыбеков, О. А. Нуркенов, Г. М. Исабаева, А. С. Махмутова, К. М. Турдыбеков, С. Д. Фазылов, *ХГС*, 1395 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 1117 (2009).]

17. И. В. Кулаков, Д. М. Турдыбеков, *Химия природ. соединений*, 494 (2010). [*Chem. Nat. Compd.*, **46**, 586 (2010).]
18. С. Е. Ткаченко, А. Н. Пушин, В. Б. Соколов, В. М. Федосеев, И. В. Мартынов, *ХГС*, 381 (1998). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **34**, 347 (1998).]
19. И. В. Кулаков, О. А. Нуркенов, Д. М. Турдыбеков, К. М. Турдыбеков, *Химия природ. соединений*, 216 (2010). [*Chem. Nat. Compd.*, **46**, 257 (2010).]
20. N. J. Miller, C. Rice-Evans, M. J. Davies, V. Gopinathan, A. Milner, *Clin. Sci.*, **84**, 407 (1993).

¹ Омский государственный университет
им. Ф. М. Достоевского,
пр. Мира, 55а, Омск 644077, Россия
e-mail: kulakov@chetotsu.ru

Поступило 12.01.2014

² Омский государственный технический университет,
пр. Мира, 11, Омск 644050, Россия
e-mail: fisyuk@chetotsu.ru

³ ЧУ "Центр наук о жизни",
пр. Кабанбай батыра, 53, Астана 010000, Казахстан
e-mail: zarina.shulgau@nu.edu.kz
