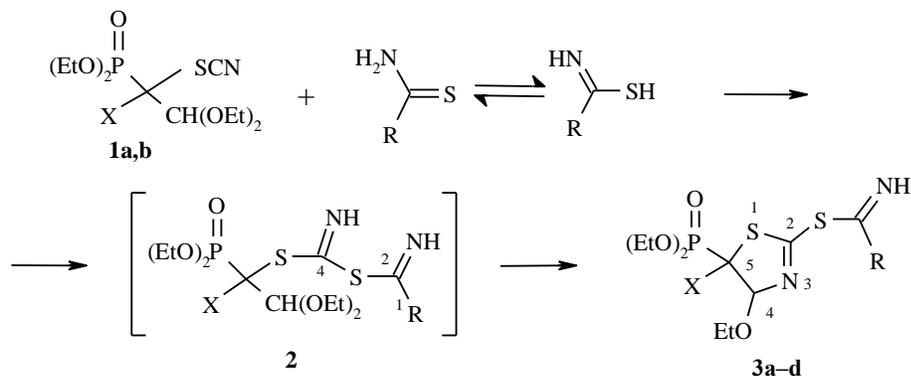


С-ФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ 4,5-ДИГИДРОТИАЗОЛЫ НА БАЗЕ РЕАКЦИЙ АЦЕТАЛЕЙ α -ТИОЦИАНАТО- α -ФОСФОРИЛ-АЦЕТАЛЬДЕГИДОВ С ТИОАМИДАМИ

Ключевые слова: ацетали фосфорилированных α -тиоцианатоальдегидов, тиамиды, С-фосфорилированные 4,5-дигидротиазолы-1,3.

Препараты, содержащие тиазольный цикл, обладают широким спектром биологического действия, среди них выявлены вещества с ярко выраженными антимикробными свойствами [1] и противовоспалительной активностью [2]. Поэтому представлялось интересным использовать ацетали фосфорилированных α -тиоцианатоальдегидов **1** [3] в реакциях конденсации с тиаамидами в целях синтеза производных тиазола с набором различных фармакофорных групп.



1 a X = CO₂Et, **b** X = Ph; **3 a** R = Me, X = CO₂Et; **b** R = Ph, X = CO₂Et; **c** R = Me, X = Ph; **d** R = X = Ph

Мы показали, что взаимодействие ацеталей **1** с тиаамидами в ацето-нитриле или абсолютном этаноле приводит к образованию С-фосфорилированных 4,5-дигидротиазолов-1,3 **3**.

Реакция протекает, вероятно, через образование промежуточного линейного интермедиата **2**, атака кислого протона иминогруппы при атоме С(4) по метиновому атому углерода в котором сопровождается внутримолекулярной циклизацией с образованием гетероцикла **3**.

В ИК спектрах соединений **3a,b** отсутствует полоса поглощения иминогруппы С(4)=NH при 2500–2600 и присутствуют полосы поглощения при 1070 (СН–О), 1290 (Р=О), 1635 (С=Н), 2980 см⁻¹ (С(2)=NH), а также полоса валентных колебаний кетонной группы при 1680–1700 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **3a–d** отсутствуют сигналы ацетального и иминофрагментов С(4)=NH (при 5.0–5.2 (³J_{PH} = 2.5 Гц) и 6.5–8.0 м. д. соответственно); соотношение интегральных интенсивностей протонов эток-сильных фрагментов при атоме фосфора и у метинового атома углерода (9:2:4) исключает структуру **2**. Протон группы S–C(R)=NH резонирует в области 4.5 м. д. в виде уширенного синглета, а полуаминальный протон в положении 4 в виде двойного дублета (смесь диастереомеров) при 5.1–5.2 м. д. с КССВ ³J_{PH} = 12.5 Гц. Серией мультиплетных сигналов в слабом поле проявляются протоны фенильного кольца в области 7.2–7.9 м. д. В спектре ЯМР ³¹Р наблюдаются два резонансных сигнала при 15.41 и 16.47 м. д., что свидетельствует об образовании смеси диастереомеров.

ИК спектры в таблетках КВг зарегистрированы на спектрометре UR-20, спектры ЯМР ¹Н растворов в ацетоне-d₆ – на спектрометре Tesla BW-567 (100 МГц, стандарт ГМДС), спектры ЯМР ³¹Р – на спектрометре Bruker WR-80 (32.38 МГц, стандарт 85% Н₃РО₄).

5-Диэтоксифосфорил-2-(1-имино)этилтио-4-этокси-5-этоксикарбонил-4,5-дигидротиазол (3a). Раствор 3.83 г (0.01 моль) тиоцианатоацетала **1a** и 0.75 г (0.01 моль) тиаацетамида в 30 мл абсолютного ацетонитрила или спирта кипятят 16 ч. Растворитель удаляют в вакууме, к полученному маслу добавляют 10 мл смеси эфир–ацетон, 3:1. Выпавшие желтые кристаллы отфильтровывают и сушат. Выход 2.31 г (56%). Т. пл. 124–129 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1070 (СН–О), 1290 (Р=О), 1635 (С=Н), 1680 (С=О), 2980 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (J, Гц): 1.0 (12H, м, 4СН₃); 2.3 (3H, с, СН₃); 3.5–4.1 (8H, м, 4ОСН₂); 5.1 (1H, д, ³J_{PH} = 12.5, СНО); 7.8 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ³¹Р, δ, м. д.: 15.41; 16.47. Найдено, %: N 6.76; P 7.47; S 15.41. С₁₄Н₂₅Н₂О₆PS₂. Вычислено, %: N 6.80; P 7.52;

S 15.53.

5-Диэтоксифосфорил-2-иминобензилтио-4-этокси-5-этоксикарбонил-4,5-дигидро-тиазол (3b). Выход 58%. Т. пл. 136–141 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1040 (CH–O), 1290 (P=O), 1635 (C=N), 1590–1595 (Ph), 1700 (C=O), 2990 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.0 (9H, м, 3CH₃); 2.35 (3H, с, CH₃); 3.4–4.2 (6H, м, 3OCH₂); 5.1 (1H, д, $^3J_{\text{PH}} = 12.5$, CHO); 7.2–7.8 (5H, м, C₆H₅); 7.5 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д.: 15.41; 16.47. Найдено, %: N 6.56; P 7.67; S 15.46. C₁₇H₂₅N₂O₄PS₂. Вычислено, %: N 6.73; P 7.45; S 15.38.

5-Диэтоксифосфорил-2-(1-имино)этилтио-5-фенил-4-этокси-4,5-дигидро-тиазол (3c). Выход 70%. Т. пл. 118–121 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1060 (CH–O), 1267 (P=O), 1635 (C=N), 1130 (CH–O), 2979 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.20 (12H, м, 4CH₃); 3.2–4.1 (8H, м, 4OCH₂); 5.1 (1H, д, $^3J_{\text{PH}} = 12.5$, CHO); 7.3–7.9 (5H, м, C₆H₅); 9.2 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д.: 15.36. Найдено, %: N 5.76; P 6.38; S 13.44. C₁₉H₂₇N₂O₆PS₂. Вычислено, %: N 5.91; P 6.54; S 13.50.

5-Диэтоксифосфорил-2-иминобензил-5-фенил-4-этокси-4,5-дигидро-тиазол (3d). Выход 75%. Т. пл. 112.5–114 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1080 (CH–O), 1267 (P=O), 1635 (C=N), 1135 (CH–O), 2979 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.20 (9H, м, 3CH₃); 3.2–4.1 (6H, м, 3OCH₂); 5.1 (1H, д, $^3J_{\text{PH}} = 12.5$, CHO); 7.3–7.9 (10H, м, C₆H₅); 8.9 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д.: 15.33. Найдено, %: N 5.76; P .38; S 13.54. C₂₂H₂₇N₂O₄PS₂. Вычислено, %: N 5.86; P 6.49; S 13.39.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 07-03-00316-а) и гранта Президента РФ (МК-4043.2007.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. Y. Panhekar, B. Y. Ghij'a, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 159 (1995).
2. J. Teller, J. Carner, *Int. Pat. Appl.*, WO 9603.392; *Chem. Abstr.*, **125**, 33628 (1996).
3. X. A. Асадов, P. H. Бурангулова, P. Ж. Валиуллина, Ф. И. Гусейнов, в кн. *Молодежная конференция по органической химии "Современные тенденции органической химии"*, Санкт-Петербург, 53 (2004).

**X. A. Асадов*, С. Н. Гусейнова^а, Г. Г. Микаилов^а,
P. Ж. Валиуллина, А. М. Магеррамов^а, Ф. И. Гусейнов**

Казанский государственный технологический университет, Казань 420015, Россия
e-mail: esedoglu@mail.ru

Поступило 14.11.2008
После исправления 20.04.2009

^а*Бакинский государственный университет,
Баку AZ-1148, Азербайджан*
e-mail: mikail_05@mail.ru

ХГС. – 2009. – № 7. – С. 1098