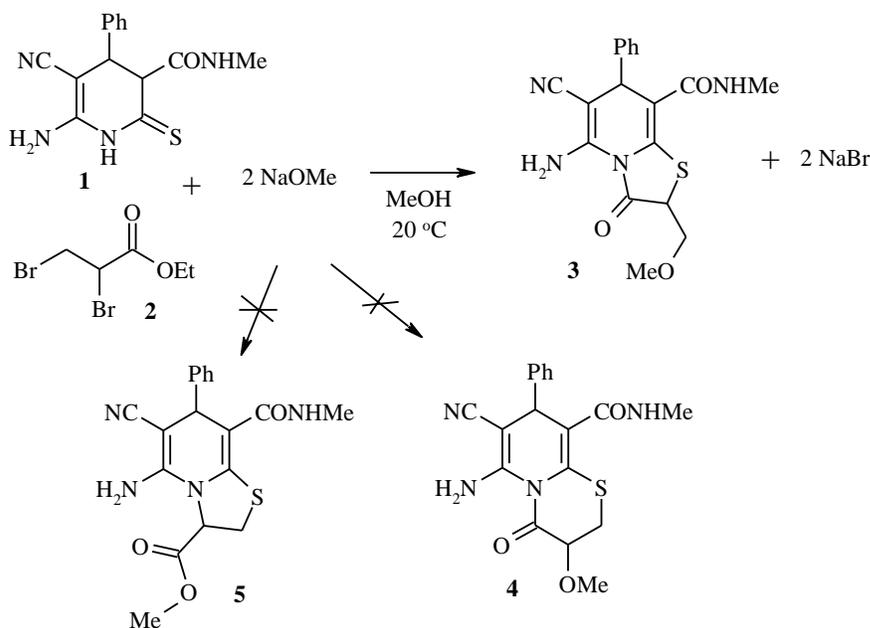


НОВЫЙ РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МЕТИЛАМИДА 2-МЕТОКСИМЕТИЛ-3-ОКСО-2,3-ДИГИДРО- 7Н-ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИДИН-8-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Ключевые слова: 2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-*a*]пиридин, метиламид 2-тио-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты, этиловый эфир 2,3-ди-бромпропионовой кислоты.

3-Оксо-2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-*a*]пиридины получены дегидратацией 6-карбамоилметилсульфанил-1,4-дигидропиридинов [1] или много-компонентной реакцией бензилиденмалононитрила, 2-тиокарбамоилацет-амида, пиперидина и галогенметилкетона [2]. В продолжение исследования реакции 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов с электрофильными реагентами [3] нами проведена реакция метиламида 2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты **1** [4], имеющего несколько нуклеофильных центров (1-N, S, 3-C, 6-NH₂ и NHMe), с этиловым эфиром 2,3-дибромпропионовой кислоты **2**, который, в свою очередь, имеет три электрофильных центра (C=O, 2-C и 3-C).



Алкилирование тиона **1** этиловым эфиром 2,3-дибромпропионовой кислоты **2** в присутствии эквимолярного количества метилата натрия или пиперидина при комнатной температуре дает сложную смесь продуктов, а при воздействии на смесь соединений **1** и **2** двумя эквивалентами метилата натрия получают метиламид 5-амино-2-метокси-метил-3-оксо-7-фенил-6-циано-2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-8-карбоновой кислоты (**3**) с выходом 73%. Очевидно, при алкилировании тиона **1** соединением **2** сначала образуется этиловый эфир 3-бром-2-(3,4-дигидропиридил-2-сульфанил)пропионовой кислоты (в случае алкилирования тиона **1** с этиловым эфиром бромуксусной кислоты изолирован этиловый эфир 2-(3,4-дигидропиридил-2-сульфанил)уксусной кислоты [2]), который циклизуется, отщепляя этанол, и со второй молекулой метилата натрия дает 2-метоксиметил-3-оксо-2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-*a*]пиридин **3**.

Структура соединения **3** доказана спектроскопически и подтверждена элементным анализом. В ИК спектрах наиболее характерными являются полосы поглощения валентных колебаний карбонильных групп при 1667 и 1718 и цианогруппы при 2178 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H наблюдают сигналы протонов Н-7 при 4.59 и 4.62 и группы ОСН₃ при 3.28 и 3.32 м. д. в виде двух синглетов, что указывает на образование соединения **3** в виде двух диастереоизомеров. Сигналы протонов системы

CHCH₂O образуют два АВХ мультиплета при 4.33–4.39 (протоны СН) и 3.63–3.88 м. д. (протоны OCH₂). Химические сдвиги ¹³C (72.1 и 72.0 м. д.), характерные для фрагмента OCH₂, но не для фрагмента SCH₂, указывают на структуру 2-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-а]пиридин-8-карбоновой кислоты **3** и исключают альтернативные структуры: 3-метокси-4-оксо-3,4-дигидро-2Н,8Н-пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазин-9-карбоновой кислоты **4** (образование возможно в случае альтернативного алкилирования) и метилового эфира 2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты **5** (образование возможно в случае циклоконденсации с отщеплением бромистого водорода и переэтерификации этилового эфира в метиловый эфир). Скелет структуры соединения **3** и отнесение сигналов ¹H и ¹³C подтверждено также 2D-спектрами NOESY, TOCSY, HSQC и HMBC. В масс-спектре соединения **3** наблюдается молекулярный ион при *m/z* 370.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получали на приборе Varian Inova (600 и 150 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Двумерные спектры ¹H–¹H TOCSY, ¹H–¹H NOESY, а также ¹³C–¹H HMBC, ¹³C–¹H HSQC регистрировали при температуре 25 °С с привлечением техники импульсных градиентов. Продолжительность времени смешивания в спектре 2D-NOESY составляла 1 с, а в TOCSY – 70 мс. Спектры ¹³C–HMBC регистрировали при времени эволюции взаимодействия для генерации дальних корреляций 62.5 мс. При регистрации всех двумерных спектров использовали матрицу данных размером 4098 × 1024, что обеспечивало τ_{2max} = 250 мс для ¹H при регистрации по оси *F2* и τ_{1max} = 100 мс для ¹H или τ_{1max} = 50 мс для ¹³C при регистрации по оси *F1*. Для улучшения отношения сигнал–шум матрицу данных перед Фурье-преобразованием дополняли нулями дважды и умножали на косинус-функцию. Химические сдвиги атомов водорода и углерода приведены относительно остаточных сигналов растворителя: 2.5 и 39.5 м. д. в ДМСО. ИК спектры снимали на спектрометре Specord IR-75 в вазелиновом масле, масс-спектры – на приборе AEI MS-905, 70 эВ.

Метиламид 5-амино-2-метоксиметил-3-оксо-7-фенил-6-циано-2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-а]пиридин-8-карбоновой кислоты (3). Выход 73%, т. пл. 220–222 °С (из этанола). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1667, 1718 (C=O); 2178 (C≡N); 3316, 3390, 3425 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.47 и 2.50 (3H, два д, *J* = 4.4, NHCH₃); 3.28 и 3.32 (3H, два с, OCH₃); 3.63–3.88 (2H, м, OCH₂); 4.33–4.39 (1H, м, 2-CH); 4.59 и 4.62 (1H, два с, Н-7); 7.19–7.51 (7H, м, 7-С₆H₅ и NH₂), 7.51 и 7.50 (1H, два к, *J* = 4.4, NHCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 26.0 и 26.1 (NMe); 38.7 и 38.8 (C-7); 46.7 и 47.0 (C-2); 58.7 и 58.9 (OMe); 65.8 и 65.9 (C-6); 72.0 и 72.2 (OCH₂); 105.0 и 105.2 (C-8); 119.4 и 119.5 (C≡N); 126.9 и 127.0 (C_o-Ph); 127.1 и 127.2 (C_p-Ph); 128.5 и 128.6 (C_m-Ph); 141.2 и 141.8 (C_r-Ph); 144.0 и 144.1 (C-5); 147.9 и 148.1 (C-8a); 165.3 и 165.4 (8-C=O); 174.2 и 174.4 (3-C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 370 (24), 338 (63), 310 (26), 309 (31), 284 (62), 261 (78), 253 (64), 207 (49), 69 (20), 43 (20). Найдено, %: С 58.16; Н 4.97; N 14.93; S 8.60. С₁₈H₁₈N₄O₃S. Вычислено, %: С 58.36; Н 4.90; N 15.12; S 8.65.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Краузе, Р. Верхе, Г. Дубурс, *XГС*, 139 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 129 (1994)].
2. А. Krauze, J. Popelis, G. Duburs, *Tetrahedron*, **54**, 9161 (1998).
3. А. Краузе, Л. Силе, Р. Данне, Г. Дубурс, *XГС*, 1394 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1189 (2005)].
4. А. Krauze, J. Popelis, G. Duburs, *Heterocycl. Commun.*, **3**, 515 (1997).

А. Краузе*, Э. Лиепиньш, М. Вилюмс, Г. Дубурс

Латвийский институт органического синтеза,
Рига LV-1006, Латвия
e-mail: krauze@osi.lv

Поступило 04.02.2009