

С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов

УДОБНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ЧАСТИЧНО  
ГИДРИРОВАННЫХ БЕНЗОТИАЗОЛ-2-ИЛПИРИДИНОВ

Конденсацией 2-хлорбензальдегида, цианотиоацетамида и 2-фенацилбензотиазола в присутствии пиперидина синтезирован 5-(бензотиазол-2-ил)-6-гидрокси-6-фенил-4-(2-хлорфенил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолат пиперидиния, на основе которого получены соответствующие частично гидрированные 2-алкилтиопиридины.

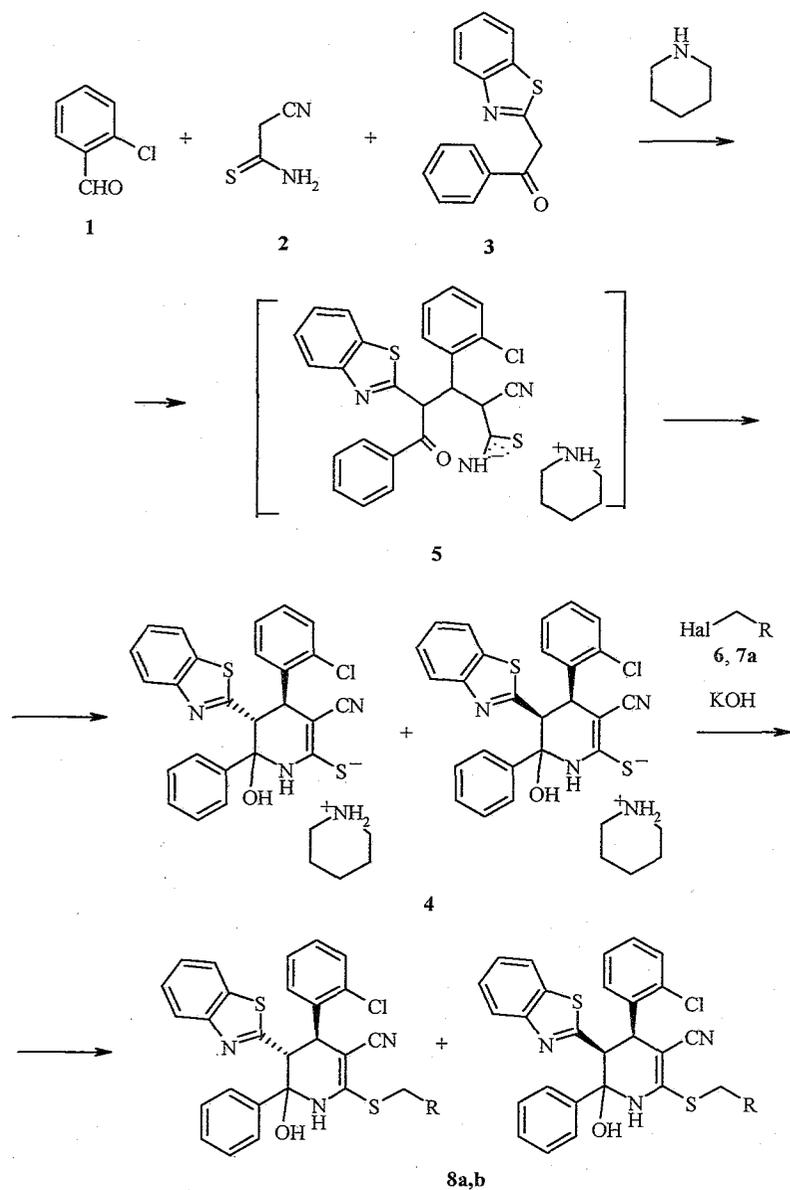
**Ключевые слова:** бензотиазол-2-илпиридины.

В последнее время значительно возросло количество исследований, посвященных синтезу тиазолилсодержащих пиридонов [1], так как многие из них проявляют высокую физиологическую активность. Основным способом получения этих гетероциклических соединений является реакция замещенных 5-бромацетилпиридин-2-онов с разнообразными реагентами, содержащими тиокарбамоильный фрагмент. Однако удобные методы синтеза пиридинтионов с тиазольным заместителем отсутствуют. С этой точки зрения заслуживает внимания получение некоторых 5-(бензотиазол-2-ил)пиридин-2-тионов при помощи нового реагента — бензотиазол-2-илтиоацетамида [2].

Нами установлено, что конденсация 2-хлорбензальдегида (1) с цианотиоацетамидом (2) и 2-фенацилбензотиазолом (3) в этаноле ( $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) в присутствии пиперидина протекает нестереоселективно с образованием смеси *транс*- и *цис*-изомеров тетрагидропиридин-2(1H)-тиолата пиперидиния (4) в соотношении 2 : 1. Региоселективность данной реакции определяется, вероятно, в интермедиате 5, при этом в результате взаимодействия тиокарбамоильного фрагмента с бензоильной группой происходит замыкание пиридинового цикла и образование соли 4.

При алкилировании соли 4 иодистым метилом (6) или 4-бром- $\alpha$ -хлорацетанилидом (7a) в присутствии KOH соотношение *транс*- и *цис*-изомеров в продуктах реакции 8 сохраняется.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных сульфидов 4 и 8 присутствуют сигналы протонов групп Ar, Het, OH, NH и пиперидиниевого катиона в характерных областях (табл. 1). Сигналы протонов  $\text{C}_{(4)}\text{H}$  и  $\text{C}_{(5)}\text{H}$  данных соединений имеют вид двух пар дублетов в областях 4.83–4.96 и 3.89–4.15 (*транс*-изомер), 4.12–4.42 и 4.07–4.43 м. д. (*цис*-изомер) соответственно с КССВ 10.8–12.7 и 4.6–5.4 Гц, при этом указанные сигналы *цис*-изомера в сульфиде 8a накладываются с образованием уширенного синглета.



6 Hal = I, R = H; 7a Hal = Cl, R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCO; 8a R = H, b R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCO

Замечено, что кратковременное кипячение соединения **8b** в ледяной уксусной кислоте приводит к его дегидратации с образованием 1,4-дигидропиридина **9a**. В связи с этим разработан удобный метод получения сульфидов **9**, заключающийся в алкилировании соли **4** хлоридами **7** при нагревании в этаноле с последующей перекристаллизацией образовавшихся продуктов из уксусной кислоты.

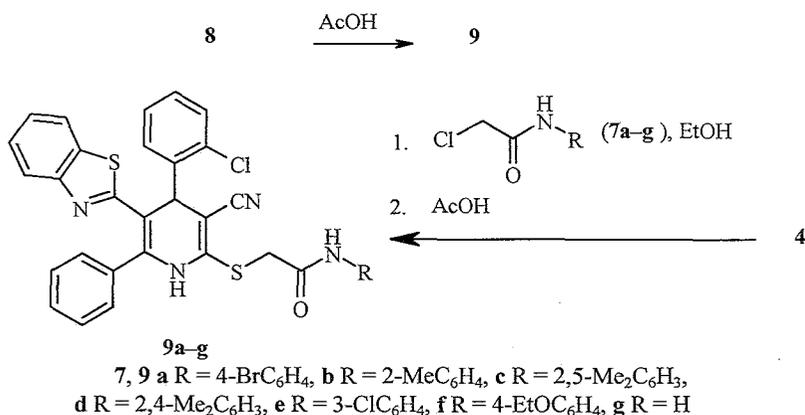


Таблица 1

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений 4, 8, 9

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д., J (Гц)
4	1.63 (6H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ); 2.98 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.89 (1H, д, <sup>3</sup> J = 12.7, C <sub>(5)</sub> H <i>транс</i> -изомера); 4.07 (1H, д, <sup>3</sup> J = 4.6, C <sub>(5)</sub> H <i>цис</i> -изомера); 4.12 (1H, д, <sup>3</sup> J = 3.9, C <sub>(4)</sub> H <i>цис</i> -изомера); 4.83 (1H, д, <sup>3</sup> J = 12.7, C <sub>(4)</sub> H <i>транс</i> -изомера); 6.59 (1H, уш. с, OH); 7.02–7.18, 7.47 и 7.83 (14H, три м, H <sub>аром</sub> и NH) (2 : 1)*
8a	2.54 (3H, с, SMe); 4.12 (1H, д, <sup>3</sup> J = 10.8, C <sub>(5)</sub> H <i>транс</i> -изомера); 4.43 (2H, уш. с, C <sub>(5)</sub> H и C <sub>(4)</sub> H <i>цис</i> -изомера); 4.96 (1H, д, <sup>3</sup> J = 10.8, C <sub>(4)</sub> H <i>транс</i> -изомера); 6.96, 7.17, 7.52 и 7.85 (13H, четыре м, H <sub>аром</sub> ); 7.37 (1H, с, OH <i>транс</i> -изомера); 7.71 (1H, с, OH <i>цис</i> -изомера); 8.04 (1H, с, NH <i>транс</i> -изомера); 8.29 (1H, с, NH <i>цис</i> -изомера) (2 : 1)*
8b	3.85 и 3.99 (2H, оба д, <sup>2</sup> J = 16, SCH <sub>2</sub> ); 4.15 (1H, д, <sup>3</sup> J = 11.4, C <sub>(5)</sub> H <i>транс</i> -изомера); 4.37 (1H, д, <sup>3</sup> J = 5.4, C <sub>(5)</sub> H <i>цис</i> -изомера); 4.42 (1H, д, <sup>3</sup> J = 5.4, C <sub>(4)</sub> H <i>цис</i> -изомера); 4.94 (1H, д, <sup>3</sup> J = 11.4, C <sub>(4)</sub> H <i>транс</i> -изомера); 6.97, 7.18, 7.54 и 7.85 (18H, четыре м, H <sub>аром</sub> и OH); 8.50 (1H, с, NH <i>цис</i> -изомера); 8.59 (1H, с, NH <i>транс</i> -изомера); 10.51 (1H, с, CONH) (2 : 1)*
9a	3.89 и 4.04 (2H, оба д, <sup>2</sup> J = 15.2, SCH <sub>2</sub> ); 5.78 (1H, с, C <sub>(4)</sub> H); 7.13–7.67 (17H, м, H <sub>аром</sub> ); 10.22 (1H, с, NH); 10.39 (1H, с, CONH)
9b	2.19 (3H, с, Me); 4.01 и 4.15 (2H, оба д, <sup>2</sup> J = 16.2, SCH <sub>2</sub> ); 5.79 (1H, с, C <sub>(4)</sub> H); 7.15–7.63 (17H, м, H <sub>аром</sub> ); 9.83 (1H, с, NH); 10.51 (1H, с, CONH)
9c	2.13 и 2.22 (6H, оба с, 2Me); 3.97 и 4.21 (2H, оба д, <sup>2</sup> J = 14.8, SCH <sub>2</sub> ); 5.78 (1H, с, C <sub>(4)</sub> H); 6.91–7.62 (16H, м, H <sub>аром</sub> ); 9.77 (1H, с, NH); 10.53 (1H, с, CONH)
9d	2.13 и 2.23 (6H, оба с, 2Me); 3.99 и 4.21 (2H, оба д, <sup>2</sup> J = 17.5, SCH <sub>2</sub> ); 5.78 (1H, с, C <sub>(4)</sub> H); 6.85 д (3O = 8.2 Гц), 7.05 с, 7.35–7.72 м, (16H, H <sub>аром</sub> ); 9.78 (1H, с, NH); 10.56 (1H, с, CONH)
9e	3.96 и 4.12 (2H, оба д, <sup>2</sup> J = 14.2, SCH <sub>2</sub> ); 5.78 (1H, с, C <sub>(4)</sub> H); 7.36–7.78 (17H, м, H <sub>аром</sub> ); 10.29 (1H, с, NH); 10.54 (1H, с, CONH)
9f	1.3 (3H, т, <sup>3</sup> J = 5.8, Me); 3.81 и 4.14 (2H, оба д, <sup>2</sup> J = 17.4, SCH <sub>2</sub> ); 3.98 (2H, к, <sup>3</sup> J = 5.8, OCH <sub>2</sub> ); 5.78 (1H, с, C <sub>(4)</sub> H); 6.81 д ( <sup>2</sup> J = 8.1); 7.25–7.71 м (17H, H <sub>аром</sub> ); 10.27 (1H, с, NH); 10.52 (1H, с, CONH)
9g	3.68 и 3.93 (2H, оба д, <sup>2</sup> J = 14.5, SCH <sub>2</sub> ); 5.77 (1H, с, C <sub>(4)</sub> H); 7.25–7.77 м и 7.95 уш. с (15H, H <sub>аром</sub> и NH <sub>2</sub> ); 10.99 (1H, с, NH)

\* Соотношение *транс*- и *цис*-изомеров.

Характеристики синтезированных соединений 4, 8, 9

Таблица 2

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °C	ИК спектры, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	Выход, %
		C	H	N	S			
4	$\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{OS}_2$	<u>64.32</u>	<u>5.04</u>	<u>10.07</u>	<u>11.59</u>	129–132	3240–3390 (NH, $\text{N}^+\text{H}_2$ , OH), 2170 (CN)	93
		64.21	5.21	9.98	11.43			
8a	$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{OS}_2$	<u>63.55</u>	<u>4.25</u>	<u>8.41</u>	<u>13.22</u>	191–193	3240–3395 (NH, OH), 2187 (CN)	77
		63.73	4.11	8.57	13.09			
8b	$\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{BrClN}_4\text{O}_2\text{S}_2$	<u>57.44</u>	<u>3.59</u>	<u>8.25</u>	<u>9.12</u>	235–237	3120–3210 (2NH, OH), 2190 (CN), 1620, 1680 (CO)	84
		57.61	3.52	8.14	9.32			
9a	$\text{C}_{33}\text{H}_{22}\text{BrClN}_4\text{OS}_2$	<u>59.11</u>	<u>3.52</u>	<u>8.52</u>	<u>9.33</u>	273–275	3180–3210 (2NH), 2190 (CN), 1618, 1645 (CO)	73 (A) 66 (B)
		59.15	3.31	8.36	9.57			
9b	$\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{OS}_2$	<u>67.31</u>	<u>4.32</u>	<u>9.02</u>	<u>10.58</u>	254–256	3175–3206 (2NH), 2190 (CN), 1645, 1680 (CO)	64
		67.48	4.16	9.26	10.60			
c	$\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{OS}_2$	<u>67.71</u>	<u>4.57</u>	<u>9.13</u>	<u>10.11</u>	282–285	3270, 3420 (2NH), 2192 (CN), 1684, 1740 (CO)	58
		67.89	4.40	9.05	10.36			
9d	$\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{OS}_2$	<u>67.63</u>	<u>4.15</u>	<u>9.18</u>	<u>10.31</u>	254–256	3214–3305 (2NH), 2185 (CN), 1670, 1710 (CO)	49
		67.89	4.40	9.05	10.36			
9e	$\text{C}_{33}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}_2$	<u>63.08</u>	<u>3.66</u>	<u>9.15</u>	<u>10.34</u>	255–257	3225–3316 (2NH), 2203 (CN), 1620, 1680 (CO)	67
		63.36	3.54	8.96	10.25			
9f	$\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}_2$	<u>66.29</u>	<u>4.26</u>	<u>8.62</u>	<u>9.91</u>	258–260	3115, 3415 (2NH), 2200 (CN), 1647, 1680 (CO)	74
		66.18	4.28	8.82	10.10			
9g	$\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{OS}_2$	<u>62.71</u>	<u>3.82</u>	<u>11.06</u>	<u>12.12</u>	261–263	3270–3390 (NH, $\text{NH}_2$ ), 2187 (CN), 1680 (CO)	63
		62.96	3.72	10.88	12.45			

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  сняты на приборе Bruker AM-300 (300 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$  (внутренний стандарт ТМС). ИК спектры регистрировали на спектрофотометре ИКС-29 (в вазелиновом масле). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ (Silufol UV-254), ацетон-гексан, 3 : 5.

**5-(Бензотиазол-2-ил)-6-гидрокси-6-фенил-4-(2-хлорфенил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолат пиперидиния (4).** К перемешиваемой смеси 4.5 мл (40 ммоль) 2-хлорбензальдегида (1), 4 г (40 ммоль) цианотиоацетамида (2) и 3 капля пиперидина в 40 мл этанола ( $-20^\circ\text{C}$ ) добавляют 10.12 г (40 ммоль) 2-фенацилбензотиазола (3) и 4.94 мл (50 ммоль) пиперидина. Через 1 ч образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают ацетоном.

**5-(Бензотиазол-2-ил)-6-гидрокси-2-метилтио-6-фенил-4-(2-хлорфенил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин (8a) и 5-(бензотиазол-2-ил)-2-(4-бромфенил)карбаомилметилтио-6-гидрокси-6-фенил-4-(2-хлорфенил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин (8b).** К суспензии 2.81 г (5 ммоль) соли 4 в 25 мл 80% этанола при перемешивании добавляют 2,8 мл (5 ммоль) 10% водного раствора  $\text{KOH}$ , а через 5 мин – 5 ммоль соответствующего галогенида 6 или 7a. Образовавшийся осадок через 3 ч отфильтровывают и промывают водой, этанолом, гексаном.

**5-(Бензотиазол-2-ил)-2-(4-бромфенил)карбаомилметилтио-6-фенил-4-(2-хлорфенил)-3-циано-1,4-дигидропиридин (9a), 5-(бензотиазол-2-ил)-2-(2-метилфенил)карбаомилметилтио-6-фенил-4-(2-хлорфенил)-3-циано-1,4-дигидропиридин (9b), 5-(бензотиазол-2-ил)-2-(2,5-диметилфенил)карбаомилметилтио-6-фенил-4-(2-хлорфенил)-3-циано-1,4-дигидропиридин (9c), 5-(бензотиазол-2-ил)-2-(2,4-диметилфенил)карбаомилметилтио-6-фенил-4-(2-хлорфенил)-3-циано-1,4-дигидропиридин (9d), 5-(бензотиазол-2-ил)-6-фенил-4-(2-хлорфенил)-2-(3-хлорфенил)карбаомилметилтио-3-циано-1,4-дигидропиридин (9e), 5-(бензотиазол-2-ил)-6-фенил-4-(2-хлорфенил)-3-циано-2-(4-этоксифенил)карбаомилметилтио-1,4-дигидропиридин (9f), 5-(бензотиазол-2-ил)-2-карбаомилметилтио-6-фенил-4-(2-хлорфенил)-3-циано-1,4-дигидропиридин (9g).** А. 3.44 г (5 ммоль) сульфида 8b перекристаллизовывают из 40 мл ледяной уксусной кислоты.

Б. Смесь 2.81 г (5 ммоль) соли 4 и 5 ммоль соответствующего хлорида 7a–г в 35 мл 80% этанола нагревают до кипения и после растворения исходных реагентов фильтруют через бумажный фильтр. Образовавшийся осадок через 12 ч отделяют, промывают этанолом, гексаном и перекристаллизовывают из 30 мл ледяной уксусной кислоты.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 99-03-32965).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. П. Литвинов, С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, *XTC*, 579 (1999).
2. M. A. A. Elneairy, T. M. Abdel-Rahman, A. M. Hammad, *J. Chem. Res., Synop.*, 11, 684 (1998).

Луганский государственный педагогический  
университет им. Тараса Шевченко,  
Луганск 348011, Украина  
e-mail: kgb@lgpi.lugansk.ua

Поступило в редакцию 11.10.99

Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского РАН,  
Москва 117913  
e-mail: vpl@casr.ioc.ac.ru