

SUMMARY

Simple method of synthesis of 2-thiocarbamoilpyridine developed and reactions of *S*-alkylation by methyl iodide and allylbromide 1,1-dicyanoderivation followed.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bauer, W; Kühlein K. b) Thiocarbonsäure – amide. Houben-Weyl's Methoden der Organischen Chemie; Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York, 1985. - V. E5. - P. 1218-1279.
2. Hurd, R.N., Delamater, G.T. The preparation and chemical properties of thionamides // Chem. Rev. - 1961. - 61. - P. 45-86.
3. Bagley M., Chapanerri K., Glover C., Merritt E. Simple Microwave-Assisted Method for the Synthesis of Primary Thioamides from Nitriles // Synlett. - 2004. - N.14. - P. 2615-2617.
4. Хорошилов Г.Е., Яроцький Ю.В. Алкілування 2-тіокарбамойлпіридину // Тез. доп. III Всеукр. конф. «Домбровські зимні читання 2007». Тернопіль, 2007. - С.132.

Поступило до редакції 06.06.2007 р.

Р.П. Ткачов, В.Д. Дяченко, В.П. Ткачова, О.С. Бітюкова, О.Д. Дяченко
Луганський національний педагогічний університет ім. Тараса Шевченка

УДК 547.825

СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ НІКОТИНАМІДУ З ХАЛЬКОГЕНОЛЬНОЮ ФУНКЦІЄЮ

Етоксиметиленпохідні малонодинітрилу (EMMH) (I), ціанооцтової кислоти (EMЦЕ) (II) та діестеру малонОВОЇ кислоти (EMME) (III) – зручні реагенти для синтезу широкого кола функціонально заміщених пиридинів. Вони реагують із різноманітними СН-кислотами за реакцією нуклеофільного вільного заміщення (S_NVin) з утворенням 4-незаміщених похідних нікотинової кислоти з потенційною біологічною активністю [1-3].

З метою подальшого вивчення реакційної здатності зазначених сполук нами була вивчена їх взаємодія з різними тіоамідвмісними СН-кислотами. Реакція проходить з утворенням сполук пиридинового ряду, в яких етоксиметиленпохідні можуть виступати постачальниками як трьохвуглецевого, так і одновуглецевого фрагментів пиридинового кільця.

Так, EMMH в реакції з монотіодіамідом малонОВОЇ кислоти (IV) в умовах лужного каталізу утворює нітрил нікотинової кислоти (V), який алкілюється за атомом сірки з утворенням тіоетерів (VIIa, б) (схема 1). EMЦЕ в цих же умовах з ціанотіоацетамідом (VII) утворює етиловий естер нікотинової кислоти (IX), що також здатний до алкілювання з утворенням відповідної похідної (X) (схема 2).

Схема 1

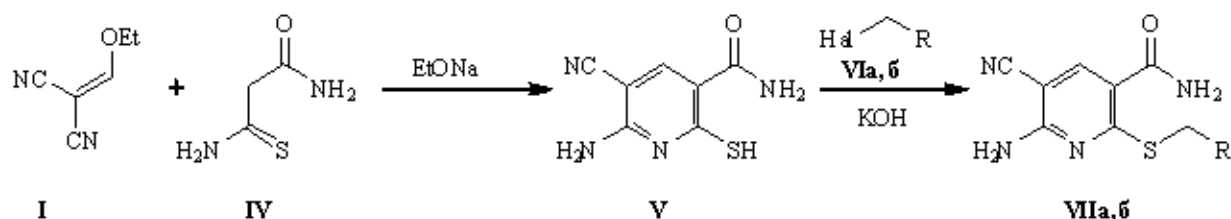
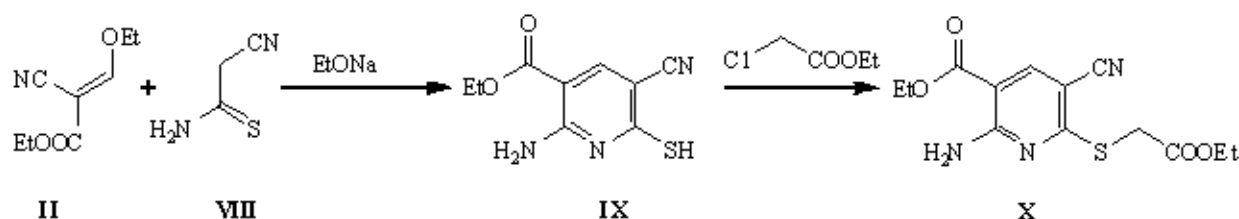


Схема 2



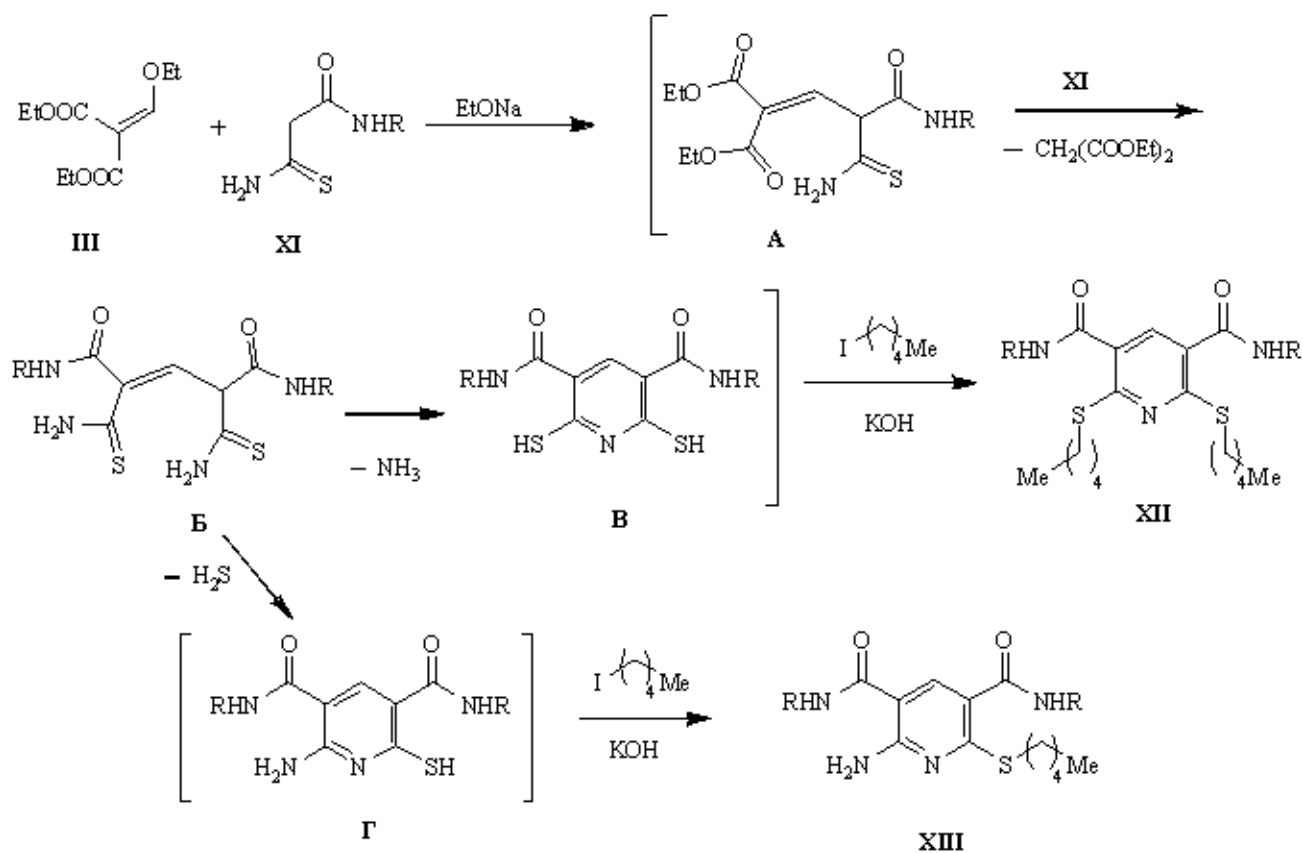
У вищеведених реакціях етоксиметиленпохідні брали участь в формуванні пиридинового ядра як постачальники фрагменту C–C–C. В той же час, відомо, що діетиловий естер етоксиметиленмалонОВОЇ кислоти

(III) може бути використаний як постачальник одновуглецевого фрагменту [4]. Однак реакції з'єднання метиновим містком двох СН-кислот за допомогою цього реагенту в літературі не відомі. Нами вперше вивчено взаємодію естеру (III) із двократним надлишком метиленактивного тіоамідацетаніду (XI), продуктами якої є амідні нікотинової кислоти (XII) та (XIII) (схема 3).

На першій стадії реакції нами передбачається утворення продукту нуклеофільного вінільного заміщення (А), який в даних умовах взаємодіє з другою молекулою СН-кислоти (XI) за типом обміну метиленовими компонентами. В результаті утворюється інтермедіат (Б), який зазнає гетероциклізації двома шляхами – з елімуванням амоніаку та утворенням 2,6-димеркаптопіридину (В), або з елімуванням сірководню та утворенням амінопіридину (Г). Одержані піридини однореакторно алкілюються за атомом сірки з утворенням відповідних тіоестерів (XII) та (XIII), які були виділені у вигляді суміші 1:1.

Таким чином, в описаному випадку процес з'єднання метиновим містком двох атомів вуглецю відбувається як ланцюг послідовних реакцій нуклеофільного вінільного заміщення та обміну метиленовими компонентами, які закінчуються реакцією внутрішньомолекулярної гетероциклізації з утворенням продуктів піридинового ряду. Будова синтезованих сполук підтверджена даними ІЧ, ЯМР ¹Н та мас-спектроскопії (експерим. частина).

Схема 3



Експериментальна частина

Температури топлення синтезованих сполук виміряні на блоці Кофлера. ІЧ-спектри зареєстровані на приладі "ІКС-40" у вазелиновому маслі. Спектри ЯМР ¹Н записані на спектрометрах "Gemini-200" з робочою частотою 199.975 МГц (сполуки IX, XII та XIII) та Varian Mercury-400 (399.9601 МГц) (інші сполуки) в розчинах ДМСО-*d*₆ (внутрішній стандарт – ТМС). Мас-спектр зареєстрований на приладі Crommas GC/MS-Hewlett-Packard 5890/5972 колонка HP-5MS (70 eВ). Контроль за ходом реакції та індивідуальністю одержаних сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254, елюент – ацетон-гексан (3:5), проявник – пари йоду та УФ-опромінення.

6-Аміно-2-меркапто-5-ціанонікотинамід (V) описаний у роботі [5].

2-Алкілтіопіридини (VII а, б, X).

Загальна методика. До суспензії 10 ммоль тіолу (V) або (IX) в 30 мл етанолу при перемішуванні додають 5.6 мл (10 ммоль) 10%-вого водного розчину КОН. До розчину, що утворився, додають 10 ммоль відповідного алкілгалогеніду, суміш перемішують протягом 1 год. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають етанолом та гексаном.

2-Аллілтіо-6-аміно-5-ціанонікотинамід (VIIa).

Вихід 85%, блідо-коричневий порошок, т.топл. 197-198⁰С (BuOH). ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3470, 3418, 3330, 3202 (NH₂), 2232 (C≡N), 1684 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 4.29 д (2H, SCH₂, J 6.5 Гц), 6.92 та 7.58 обидва ш. с (2H, CONH₂), 7.12 ш. с (2H, NH₂), 7.19 д. д (1H, H_{фром.}, J 8.0 Гц), 7.23 д. д (2H, H_{фром.}, J 7.9 Гц), 7.40 д (2H, H_{фром.}), 8.12 с (1H, C⁴H). Знайдено, %: С 59.44; Н 4.06; N 19.54. C₁₄H₁₂N₄OS. Обчислено, %: С 59.14; Н 4.25; N 19.70.

6-Аміно-2-бензилтіо-5-ціанонікотинамід (VIIб).

Вихід 89%, жовтий порошок, т.топл. 218-220⁰С (AcOH). ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3414, 3324, 3202 (NH₂), 2222 (C≡N), 1644 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 3.65 д (2H, SCH₂, J 6.3 Гц), 5.01 д (1H, =CH₂, J_{тис} 9.6 Гц), 5.26 д (1H, =CH₂, J_{тракс} 16.3 Гц), 5.94 м (1H, CH=), 6.82 та 7.48 обидва ш. с (2H, CONH₂), 6.93 ш. с (2H, NH₂), 8.08 с (1H, C⁴H). Знайдено, %: С 51.04; Н 4.56; N 23.75. C₁₀H₁₀N₄OS. Обчислено, %: С 51.27; Н 4.30; N 23.91.

Етиловий естер 2-аміно-6-меркапто-5-ціанонікотинової кислоти (IX).

В 20 мл абсолютного етанолу розчиняють 0.23 г (10 ммоль) натрію, додають 10 ммоль ціанотіоацетаміду (VIII), перемішують протягом 5 хв. До реакційної суміші додають 10 ммоль олефіну (II), продовжуючи перемішування ще 10 хв. Суміш залишають на 1 год. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають етанолом та гексаном. Вихід 71%, жовтий порошок, т.топл. 280-282⁰С (EtOH). ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3430, 3320 (NH₂), 2218 (C≡N), 1728 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.24 т (3H, CH₃), 4.18 кв (2H, CH₂, J 6.9 Гц), 7.54 та 7.96 обидва ш. с (2H, NH₂), 8.16 с (1H, C⁴H), сигнал протону групи SH не проявляється, вірогідно, внаслідок швидкого обміну протонами з молекулами води, яка присутня в розчиннику. Знайдено, %: С 48.54; Н 4.36; N 18.95. C₉H₉N₃O₂S. Обчислено, %: С 48.42; Н 4.06; N 18.82.

Етиловий естер 2-аміно-6-етоксикарбонілметилтіо-5-ціанонікотинової кислоти (X).

Вихід 91%, білі голочки, т.топл. 158-160⁰С (AcOH). ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3434, 3324, 3192 (NH₂), 2216 (C≡N), 1730, 1702 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.22 т (3H, CH₃), 1.34 т (3H, CH₃), 4.01 с (2H, SCH₂), 4.15 кв (2H, CH₂, J 6.9 Гц), 4.31 кв (2H, CH₂, J 6.9 Гц), 7.52 та 7.91 обидва уш. с (2H, NH₂), 8.14 с (1H, C⁴H). Знайдено, %: С 50.74; Н 4.36; N 13.21. C₁₃H₁₅N₃O₄S. Обчислено, %: С 50.47; Н 4.89; N 13.58.

2,6-Біс(пентилтіо)-N³,N⁵-ди(о-толіл)піридин-3,5-дикарбоксамід (XII) та 2-аміно-6-пентилтіо-N³,N⁵-ди(о-толіл)піридин-3,5-дикарбоксамід (XIII).

В 20 мл абсолютного етанолу розчиняють 0.23 г (10 ммоль) натрію, додають 10 ммоль аміду (XI), перемішують протягом 5 хв. До реакційної суміші додають 10 ммоль олефіну (III), продовжуючи перемішування ще 10 хв. До розчину додають 10 ммоль пентиліодиду, суміш перемішують протягом 1 год. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають етанолом та гексаном. Вихід 83%, сірий порошок, т.топл. 188-190⁰С (AcOH). ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3370, 3266 (NH₂), 1632 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 0.92 м (9H, 3 CH₃), 1.19 м (12H, 3 CH₂CH₂), 1.65 м (6H, 3 SCH₂CH₂), 2.25 с (12 H, 4 C₆H₄CH₃), 3.15 т (6H, 3 SCH₂), 7.25 м (18H, H_{фром.}, NH₂), 8.21 с (1H, C⁴H), 8.46 с (1H, C⁴H), 9.18 с (1H, NH), 9.55 с (1H, NH), 9.65 с (1H, NH), 9.67 с (1H, NH). Мас-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): сполука (XII): 550 (100) [M+1]⁺; сполука (XIII): 463 (100) [M+1]⁺.

РЕЗЮМЕ

Похідні маленової кислоти з етоксиметиленовою функцією використані в синтезі функціонально заміщених 6-аміно-2-меркапто- та 2,6-димеркаптопіридинів за реакцією нуклеофільного вінільного заміщення за участю тіоамідвмісних СН-кислот.

РЕЗЮМЕ

Производные маленовой кислоты с етоксиметиленовой функцией использованы в синтезе функционально замещенных 6-амино-2-меркапто- и 2,6-димеркаптопиридинов реакцией нуклеофільного винильного замещения при участии тиамида содержащих СН-кислот.

SUMMARY

Malonic acid derivatives with an ethoxymethylene function are used in synthesis of functionally substituted 6-amino-2-mercapto- and 2,6-dimercaptopyridines by nucleophilic vinylic substitution reaction with participation of thioamidcontaining CH-acids.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. Функциональнозамещенные алкоксизтилены в реакциях с нуклеофильными реагентами. Часть I. Синтез шестичленных гетероциклов // Журн. орг. химии. - 2003. - Т.39. - Вып.6. - С. 807-842.

- Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. Функциональнозамещенные алкоксизтилены в реакциях с нуклеофильными реагентами Ч. 2. Синтез нециклических структур, производных бензола, 5-, 7-членных и макрогетероциклов // Журн. орг. химии. - 2006. - Т.42. - Вып.2. - С.167-188.
- Дяченко В.Д., Ткачев Р.П., Чернега А.Н. Гетероциклизации 1,3-бугадиентиолатов // Химия гетероц. соед. - 2005. - С.589-595.
- Segelstein В.Е., Chenard В.Л., Macor J.Е., Post R.J. Ethoxymethylenmalonates and malononitriles (EMM reagents) as formic acid equivalents: synthesis of fused-imidazoles under neutral or mildly acidic conditions // Tetrahedron Lett. - 1993. - V.34. - N.12. - P.1897-1900.
- Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. 3-Амино-3-тиоксопропанамид в синтезе функционально замещенных никотинамидов // Журн. орг. химии. - 2003. - Т.39. - Вып.8. - С.1245-1250.

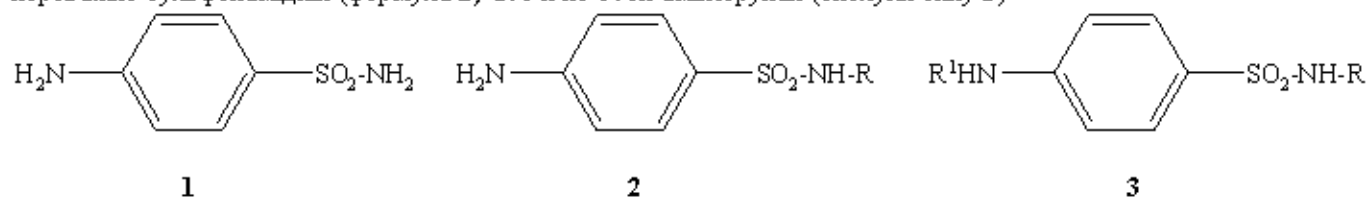
Поступило до редакції 17.05.2007 р.

В.М. Листван, І.В. Бабич, В.В. Листван
Житомирський державний університет ім. Івана Франка

УДК 547.551.52 + 547.558.1

АМІДИ α,β -НЕНАСИЧЕНИХ КИСЛОТ, ЩО МІСТЯТЬ ФРАГМЕНТ СУЛЬФАЦИЛУ

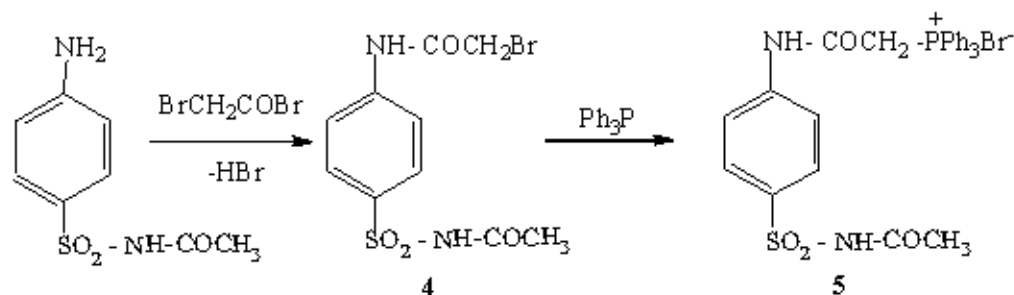
Ацетиламід сульфанилової кислоти (*m*-амінобензенсульфаціламід або сульфаціл) є відомим засобом, що має широке практичне застосування при бактеріальних інфекціях. Він є одним із представників цілої групи сульфонамідних препаратів (стрептоцид, норсульфазол, етазол, сульфідин, сульфапіридазин, фталазол, уросульфан та ін.) [1]. Це похідні аміду сульфанилової кислоти (стрептоциду) **1**, заміщені по одній аміногрупі, переважно сульфонамідній (формула **2**) або й по обох аміногрупах (сполуки типу **3**)



Бактеріостатична дія сульфонамідних препаратів зумовлена, зокрема, їх структурною близькістю з *m*-амінобензойною кислотою і пов'язаними з цим порушеннями обміну речовин в мікроорганізмах [1]. Активність деяких сульфонамідів пояснюють структурною подібністю до сечовини. У сполук цієї групи виявлена антивиразкова активність, діуретична, протисудомна та ін. [2].

Ми отримали нові сульфонамідні сполуки на основі сульфаціламіду формули **3**, в яких $R = \text{COCH}_3$, а R^1 – ацильні залишки α,β -ненасичених кислот, головним чином, заміщених коричних кислот чи їх аналогів. Вихідною речовиною для отримання кінцевих продуктів слугувала трифенілфосфонієва сіль **5**, що містить фрагмент сульфацілу, а методом синтезу – реакція Вітгіга.

Для одержання необхідної фосфонієвої солі *m*-амінобензенсульфаціламід ацилювали бромацетилбромідом. Бромацетильна похідна **4** при нагріванні з трифенілфосфіном у диметилформаміді перетворюється у фосфоній бромід **5**.



В ПМР-спектрі речовини **5** інтенсивний сигнал групи $\text{CH}_3\text{-CO}$ в області 1.90 м.ч., група CH_2 дає сигнал при $\delta=5.43$ (дублет, розщеплення на атомі P). З ароматичних протонів чітко виділяються сигнали паразаміщеного сульфонамідного бензенового циклу у вигляді дублетів при 6.62 (атоми Н в о-положенні до NH) і 7.52 (2Н в о-положенні до сульфонової групи). Протони трьох феяльних груп дають мультиплет в області 7.68-7.90 м.ч. Сигнали двох амідних груп NH мають зсув відповідно 11.43 і 12.00 м.ч.