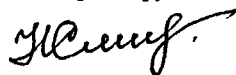


**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО**

---

На правах рукописи



**СМИРНОВА  
Наталья Геннадьевна**

**Монотиооксамины в синтезе конденсированных  
гетероциклических структур**

**02.00.03 — органическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата химических наук**

**Москва – 2006**

Работа выполнена в лаборатории гетероциклических соединений  
Института органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: доктор химических наук, профессор  
Краюшкин Михаил Михайлович

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: доктор химических наук, профессор  
Шевелев Святослав Аркадьевич

доктор химических наук, профессор  
Ненайденко Валентин Георгиевич

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Московская государственная академия тонкой  
химической технологии им. М.В. Ломоносова

Защита диссертации состоится *17* февраля 2006 года в 10 часов на заседании  
диссертационного совета К 002.222.01 по присуждению ученой степени кандидата  
химических наук в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу:  
Москва, 119991, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан 17 января 2006 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
К 002.222.01 при ИОХ РАН  
доктор химических наук



Л.А. Родиновская

2006 А

1441

1

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** В последнее время в Лаборатории гетероциклических соединений ИОХ РАН был разработан удобный метод получения монотиооксамидов, что позволило перейти к систематическому изучению их реакционной способности. Нас интересовала, в частности, возможность участия тиоамидных фрагментов этих соединений в процессах циклизации.

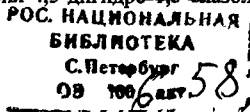
Наше внимание особенно привлекали трансформации монотиооксамидов, содержащих в качестве заместителей ароматические гетероциклы. К началу нашего исследования подобные монотиооксамиды не были известны. Вместе с тем эти соединения рассматривались как исключительно перспективные, поскольку на их основе прогнозировалось образование конденсированных систем, представляющих интерес в качестве фотохромных элементов оптической памяти и биологически активных веществ, таких как труднодоступные конденсированные тиазолы, хиназолины и тиенопиримидины.

**Цель работы.** Цель данного исследования – разработка методов синтеза монотиооксамидов гетероциклического ряда и конструирование на их основе конденсированных S,N-содержащих гетероциклических соединений, которые могут быть использованы в качестве биологически активных веществ или фотохромных продуктов.

**Научная новизна.** Впервые изучено взаимодействие хлорацетамидов с предварительно приготовленными растворами серы и гетероциклических аминов, в результате чего предложены удобные способы получения монотиооксамидов с гетероциклическими фрагментами. Систематически исследованы методы циклизации с участием тиоамидной группы. Показана возможность получения различных конденсированных гетероциклических структур с помощью реакций окисления и внутримолекулярного нуклеофильного замещения.

Действием  $K_2[Fe(CN)_6]$  на гетероциклические монотиооксамиды в условиях окислительной циклизации осуществлен синтез конденсированных гетероциклических систем с карбамоильной группой, таких как 2-карбамоилтиено[3,2-d]тиазолы, 2-карбамоилтиено[2,3-d]тиазолы, 4-метил-4Н-пирроло[3,2-d][1,3]тиазолы, 5-амино-тиазоло[4,5-b]пиридин-2-карбоксамиды и тиазоло[5,4-b]пиридин-2-карбоксамиды.

Изучена способность монотиооксамидов вступать в реакции нуклеофильного замещения, приводящие к конденсированным гетероциклам. Введение “внутреннего” нуклеофила в молекулы монотиооксамидов позволило разработать методы получения карбамоилбензотиазолов и неизвестных ранее карбамоил-4,5-дигидро-1,3-тиазолов. Впервые ис-



ходя из монотиооксамидов синтезированы 2-карбамоилтиенопиримидины и хиназолин-2-карбоксамиды.

**Практическое применение.** Разработаны методы получения ранее труднодоступных конденсированных гетероциклических амидов.

Синтезирована широкая гамма новых конденсированных S,N-содержащих гетероциклических соединений, представляющих интерес как для получения биологически активных веществ, так и фотохромных продуктов. Показано, что ряд из них проявляет высокую противовирусную активность.

**Апробация работы.** Материалы диссертации представлены на 14-ом Европейском симпозиуме по органической химии ESOC 14 (Хельсинки, 2005 г), I Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2005 г), VII Научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2004 г), 3-ей Евро-Азиатской конференции по гетероциклам ЕАНМ-2004 (Новосибирск, 2004 г).

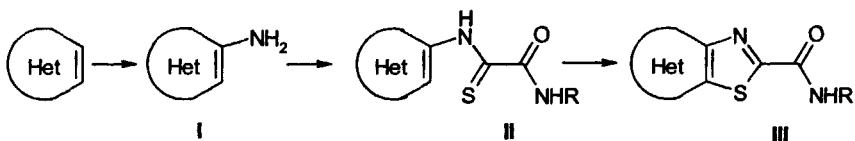
**Публикации.** Основное содержание работы опубликовано в 5 научных статьях в отечественных и зарубежных журналах и 4 тезисах докладов на научных конференциях.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 102 стр. и включает в себя введение, литературный обзор, посвященный способам получения конденсированных гетероциклических тиазолов, обсуждение результатов, экспериментальную часть и выводы. Список литературы содержит 130 литературных ссылок.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### I. Синтез конденсированных тиазолов в условиях окислительной циклизации

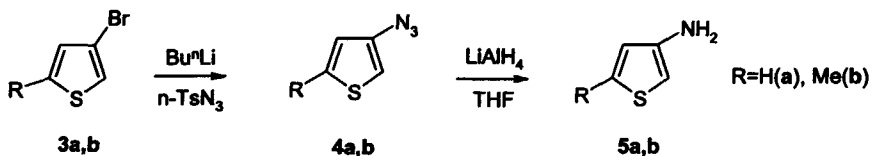
В данном разделе диссертации приводятся сведения о получении или усовершенствовании методов синтеза гетероциклических аминов I, монотиооксамидов II на их основе и об эффективном методе создания конденсированных тиазолов III в условиях реакции окислительной циклизации.



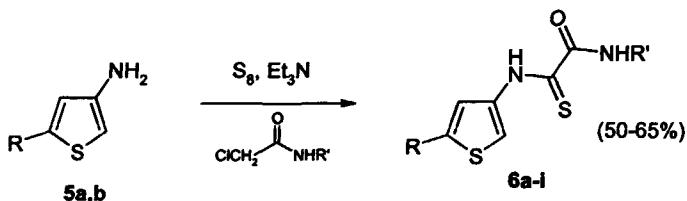
## 1.1. Синтез 2-карбамоилтиено[3,2-d]тиазолов 1 и 2



Синтез исходных соединений - 3-аминотиофена (5a) и неизвестного ранее 2-метил-4-аминотиофена (5b) - осуществляли по разработанной нами двухстадийной схеме из 3-бромтиофена (3a) и 2-метил-4-бромтиофена (3b).



Предложены методы, позволяющие в мягких условиях получать соответствующие гетероциклические монотиооксамиды. Амины смешивали с серой и триэтиламином в ДМФА и выдерживали не менее 30 минут. Затем к полученной смеси добавляли хлор-ацетамиды при 20°C и после 8-часового перемешивания с хорошими выходами выделяли монотиооксамиды 6a-i.



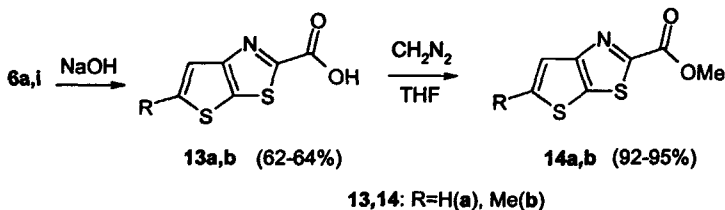
6: R=R'=H(a); R=H, R'=4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(b); R=H, R'=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(c);  
 R=Me, R'=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(d); R=Me, R'=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(e); R=Me, R'=4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(f);  
 R=Me, R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(g); R=Me, R'=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(h); R=Me, R'=H(i)

Изучено поведение монотиооксамидов в условиях реакции окислительной циклизации под действием K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] при различных температурах и соотношениях реагентов. Окисление монотиооксамидов 6a-f при 20°C в 20%-ном растворе NaOH привело с хорошими выходами к соответствующим 2-карбамоилтиено[3,2-d]тиазолам 1a-f.

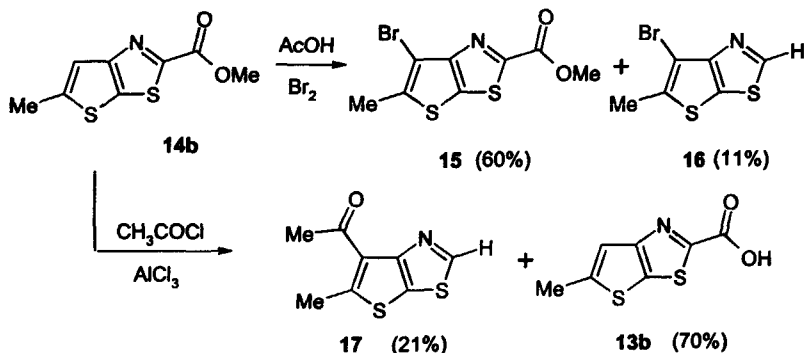


лизации показало, что монотиооксамиды образуются с более высокими выходами (40-65%), чем алкилзамещенные тиоамиды (14-29%) из соответствующих аминотиофенов. Выходы тиенотиазолов также более высоки в случае получения их из монотиооксамидов (40-53%) по сравнению с таковыми для тиоамидов (10-65%). Общие выходы тиенотиазолов в расчете на исходные аминотиофены в нашем случае составляют 20-33%, тогда как по литературным данным они колеблются между 1 и 9%.

В диссертации приводятся сведения о реакционной способности монотиооксамидов 6, 12 и карбоксамидов 1, 2. Среди полученных продуктов – кислоты 13a,b и их метиловые эфиры 14a,b.



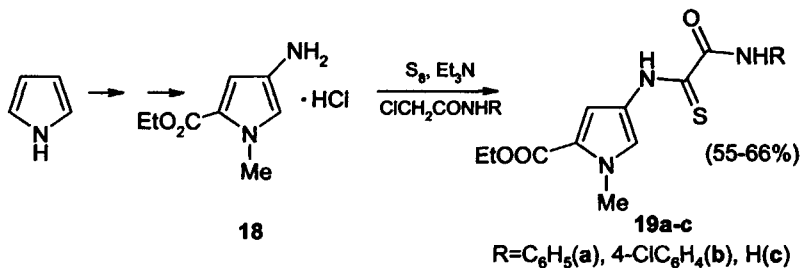
Подробно изучены реакции бромирования и ацетилирования эфира 14b. В результате выделены метил-6-бром-5-метилтиено[3,2-d][1,3]тиазол-2-карбоксилат (15) с выходом 60% и ацетильное производное 17 (21%). Оба процесса сопровождаются гидролизом и декарбоксилацией карбоксильной группы, приводящими к 6-бром-5-метилтиено[3,2-d][1,3]тиазолу (16) и кислоте 13b.



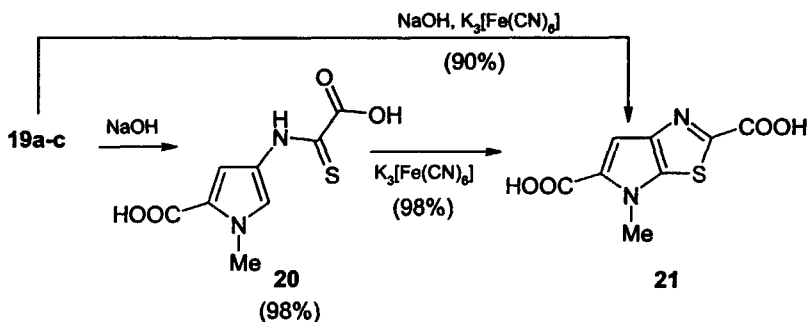
Подчеркнем, что конденсированные соединения 13b и 15-17, а также их аналоги, описываемые далее, являются узловыми в синтезе фотохромных дигетарилэтенов - элементов оптической памяти.

## 1.2. Синтез пирролотиазолов

Метод получения конденсированных тиазолов успешно был распространен и на другие гетероциклы, в частности, на производные пиррола. Исходный амин **18** получен по усовершенствованной литературной методике. Его взаимодействие с хлорацетамидами и серой в присутствии триэтиламина позволило с хорошими выходами синтезировать первые монотиооксамиды пиррольного ряда **19a-c**.



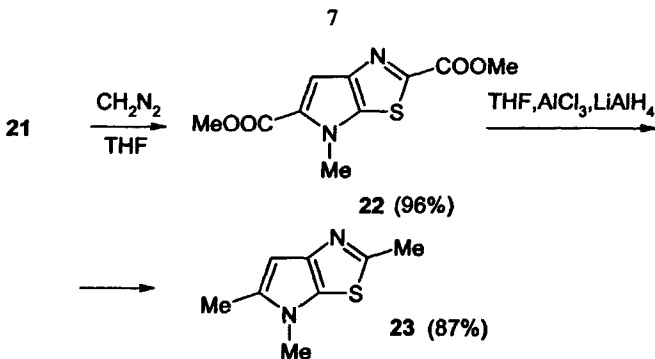
Их окисление протекает под действием K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] в 20%-ном растворе NaOH при 20°C и с хорошими выходами приводит к 4-метил-4H-пирроло[3,2-d][1,3]тиазол-2,5-дикарбоновой кислоте (**21**).



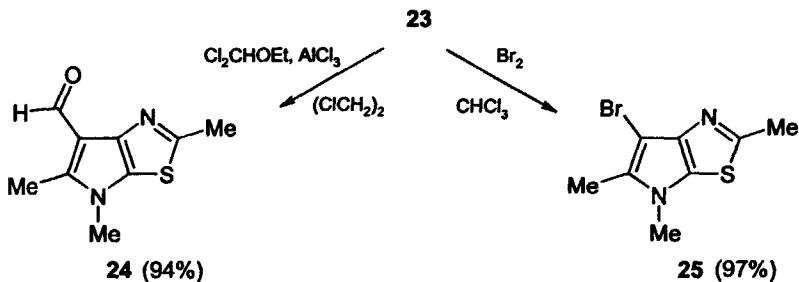
Циклизации монотиооксамидов в данном случае сопровождаются омылением сложной эфирной и амидной функций с образованием пирролтиооксамидной дикислоты **20**, которую нам удалось выделить. При действии K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] в 20%-ном растворе NaOH при 20°C она циклизуется с образованием пирролотиазольной системы **21** с количественным выходом.

Дикислоту **21** действием диазометана превратили в эфир **22**, который затем был восстановлен LiAlH<sub>4</sub> в присутствии AlCl<sub>3</sub> в абсолютном ТГФ с образованием 2,4,5-триметил-4H-пирроло[3,2-d][1,3]тиазола (**23**).

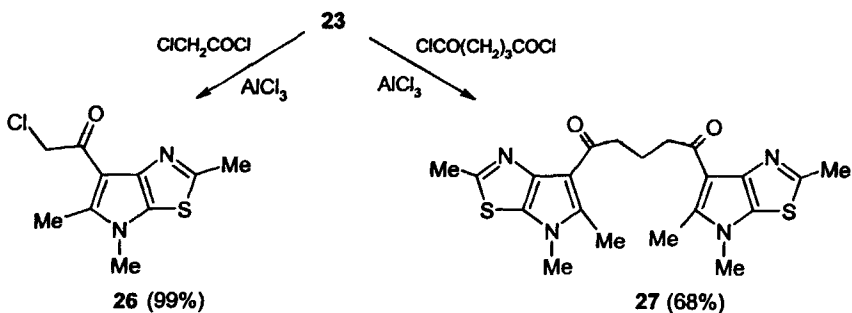




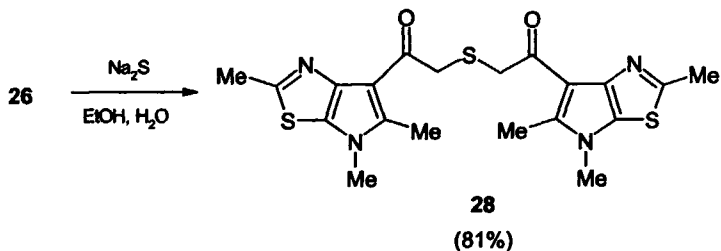
Последний легко вступает в реакции электрофильного замещения, в результате которых с хорошими выходами получены 2,4,5-триметил-4*H*-пирроло[3,2-*d*][1,3]тиазол-6-карбальдегид (24) и 6-бром-2,4,5-триметил-4*H*-пирроло[3,2-*d*][1,3]тиазол (25) соответственно.



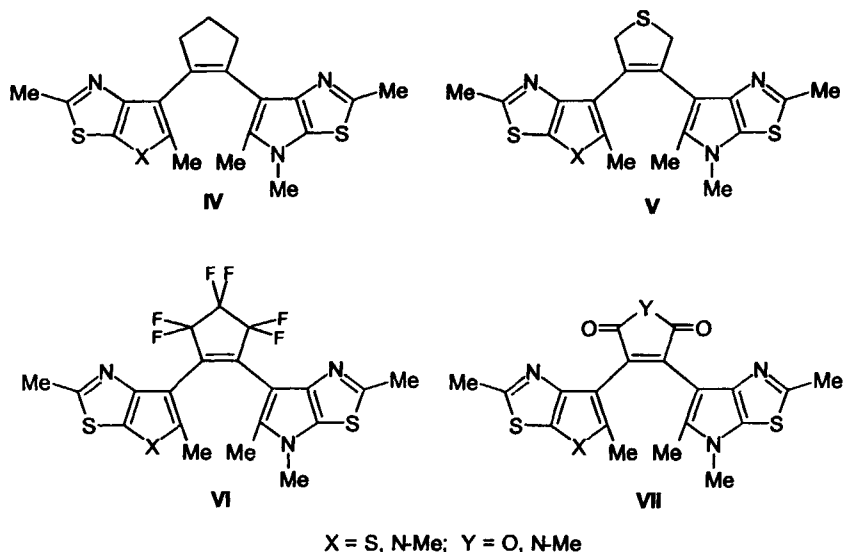
Взаимодействием вещества 23 с хлорацетилхлоридом и дихлорангидридом глутаровой кислоты в присутствии хлористого алюминия были синтезированы также кетоны 26 и 27.



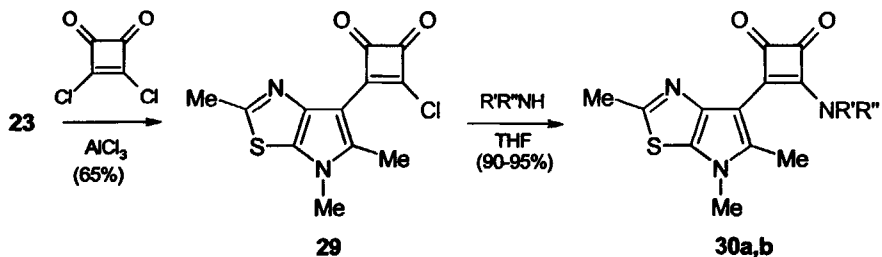
Хлорацетилпирролотиазол **26** при взаимодействии с  $\text{Na}_2\text{S}$  образует с хорошим выходом сульфид **28**.



Нетрудно видеть, что соединения **23**, **25**, **27** и **28** являются предшественниками перспективных фотохромов **IV** – **VII**, последний из которых может также проявить высокую биологическую активность, однако их синтез выходит за рамки диссертационного исследования.



Пирролотиазол **23** реагирует с 3,4-дихлорциклобут-3-ен-1,2-дионом с замещением одного атома хлора, что дает возможность синтезировать несимметрично построенные циклобутендионы. Так, продукт моноприсоединения **29** гладко взаимодействует с анилином и морфолином в течение 10 минут, образуя соответствующие аминопроизводные **30a,b**.



$\text{R}'=\text{H}$ ,  $\text{R}''=\text{C}_6\text{H}_5$ (a);

$\text{R}'$ ,  $\text{R}''=(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ (b)

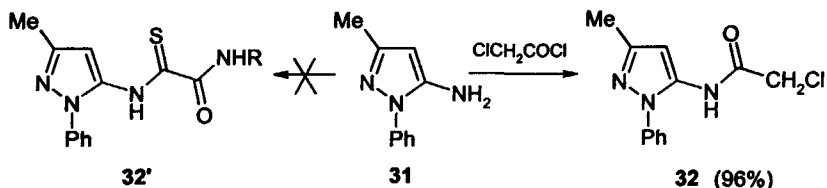
В заключение раздела отметим, что нами разработан удобный метод синтеза моно-тиооксамидов гетероциклического ряда и продемонстрирована возможность получения на их основе тиазолов, конденсированных с пятичленными гетероциклами.

### 1.3. Ограничения и дополнительные возможности

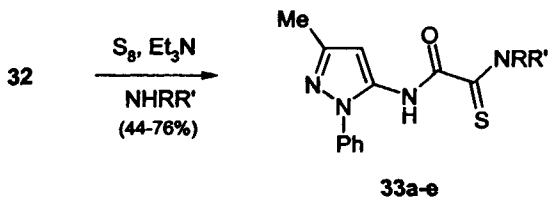
В настоящем разделе приводятся превращения, которые, с одной стороны, свидетельствуют об ограничениях вышеописанного метода, а с другой – дают более полное представление о его возможностях.

Напомним, что метод получения моно-тиооксамидов хорошо зарекомендовал себя в случае электронодонорных пятичленных гетероциклов (тиофен и пиррол); в случае же электроноакцепторных гетероциклов этот подход, видимо, не столь однозначен.

В частности, нам не удалось получить обычной реакцией моно-тиооксамиды **32'** из аминопиразола **31** – во всех случаях выделялись исходные соединения. Мы смогли, однако, синтезировать изомеры **33**. На первом этапе было выделено хлорметильное производное пиразола **32**.



Его обработка серой и аминами по стандартной процедуре привела с хорошими выходами к изомерным моно-тиооксамидам **33a-e**.

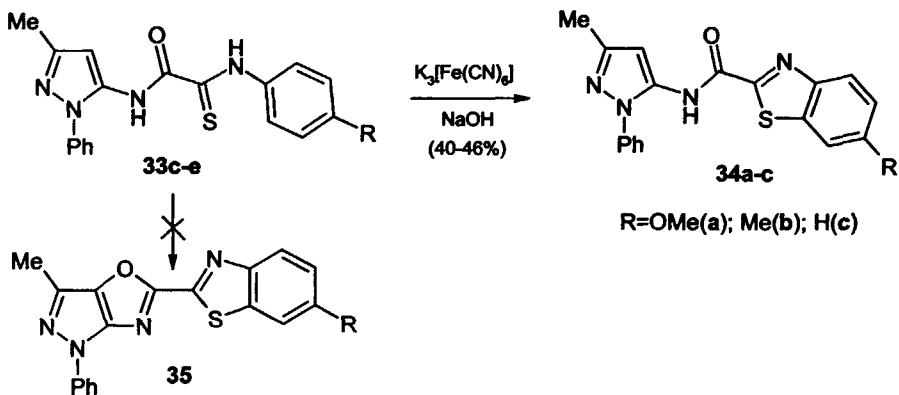


R, R'=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(a); R=H, R'=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(b);

R=H, R'=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(c);

R=H, R'=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(d); R=H, R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(e)

Арильные производные последних были изучены в условиях окисления феррицианидом калия. Мы не сомневались в образовании бензотиазольного производного 34, однако нас также интересовал вопрос, не будет ли этот процесс сопровождаться возникновением оксазолопиридинового цикла, т.е. синтезом продукта 35.



Во всех случаях мы наблюдали только образование бензотиазолов 34a-c. Нам не удалось обнаружить даже следов вещества 35.

#### 1.4. Синтез тиазолопиридинов

Новый подход к получению конденсированных тиазолов из монотиооксамидов в условиях окислительной циклизации успешно был распространен на производные пиридина.

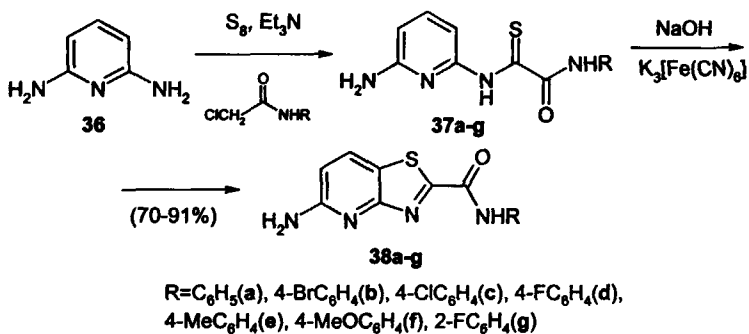
Метод использовался для синтеза различных изомерных тиазоло[4,5-*b*]- и [5,4-*b*]пиридин-2-карбоксамидов. Из литературных данных известно, что подобные производные тиазолопиридинов обладают широким спектром биологической активности, включая

анальгетическую, антипиретическую, противовоспалительную, противогрибковую и т. д. Вместе с тем описанный в литературе синтез амида пиридо[3,2-*d*]тиазол-2-карбоновой кислоты весьма трудоемок и многостадийен.

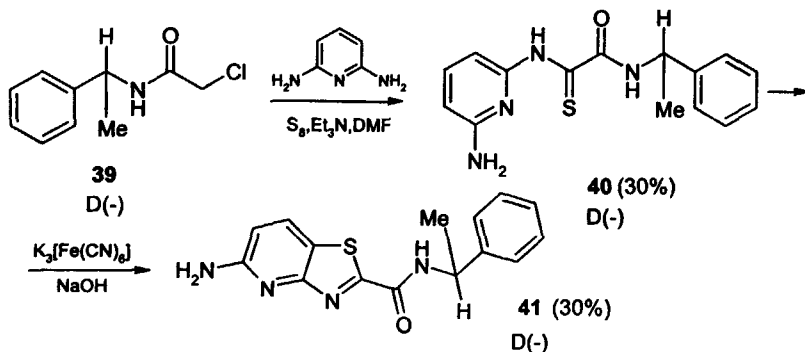
Предлагаемый нами подход позволяет осуществить синтез соединений вышеуказанной структуры в две стадии с гораздо большими выходами.

Циклизация в тиазолопиридиновую систему была успешно проведена на монотиооксамидах, полученных из 2,5-диаминопиридина (36) и 3-аминопиридина (42).

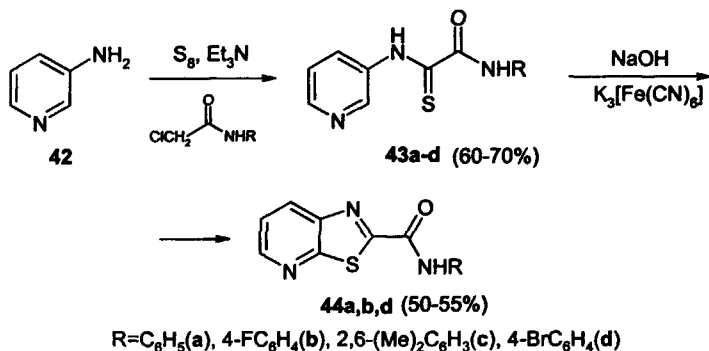
Исходные монотиооксамиды **37a-g** получены из соответствующих аминопиридинов, хлорацетамидов и серы в присутствии триэтиламина. Их окисление под действием  $K_3[Fe(CN)_6]$  с образованием тиазольной системы протекает при  $50^\circ C$  в 20%-ном растворе NaOH и с высокими выходами приводит к 5-аминотиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-карбоксамидам **38a-g**.



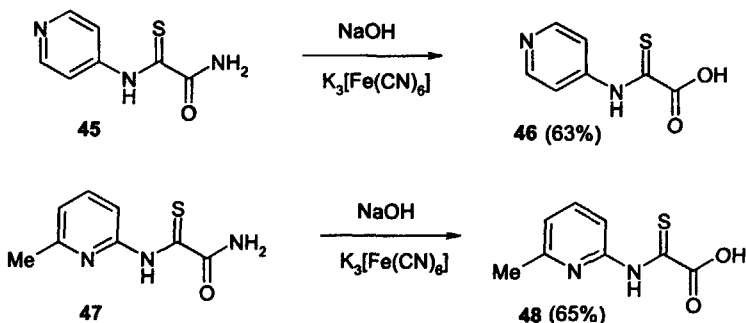
В синтез монотиооксамидов были вовлечены и хиральные соединения. Использование оптически активного хлорацетанилида **39** привело с хорошими выходами к монотиооксамиду **40**, циклизация которого позволила получить оптически активный конденсированный тиазолопиридин **41**.



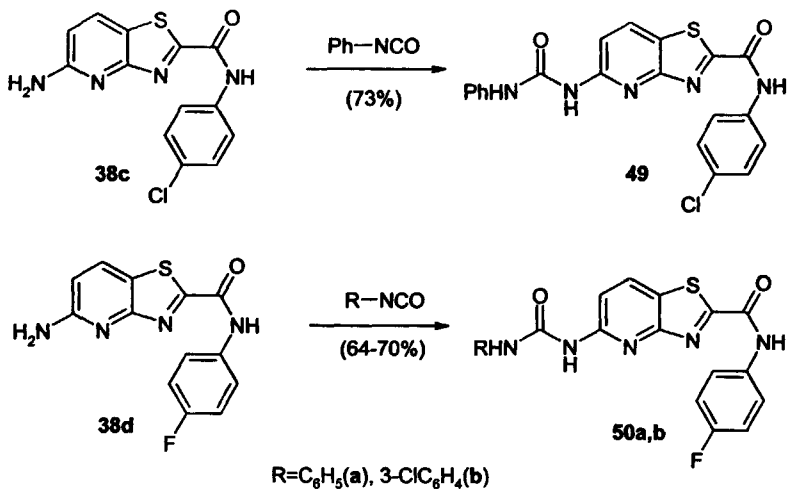
Окисление монотиооксамидов **43a-d**, полученных из 3-аминопиридина (**42**), под действием  $K_3[Fe(CN)_6]$  с образованием тиазольной системы протекает при  $50^\circ C$  в 20%-ном растворе NaOH и с высокими выходами дает тиазоло[5,4-*b*]пиридин-2-карбоксамиды **44a,b,d**.



Реакция чувствительна к электронным факторам: заместители в пиридиновом цикле оказывают существенное влияние на процесс циклизации. Так, в случае окисления монотиооксамидов незамещенного пиридина **45** или метилпиридина **47** не наблюдалось образования тиазольных циклов - в щелочных условиях проходил гидролиз до пиридилтиооксиминовых кислот **46** и **48**.



Отметим, что полученные нами тиазолопиридины являются удобными исходными веществами для дальнейшего синтеза ранее труднодоступных соединений. Так, аминогруппа 5-аминотиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-карбоксамидов **38c,d** легко вступает во взаимодействие с изоцианатами с получением соответствующих мочевины **49**, **50a,b**.



Также как и в случае тиентиазолов, предложенный нами способ получения тиазолопиридинов из монотиооксамидов позволяет создавать целевые соединения с более высокими выходами по сравнению с известным в литературе способом синтеза тиазолопиридинов окислением тиоамидов пиридинового ряда.

Пиридинтиооксамиды образуются с более высокими выходами (60-70%), чем алкилзамещенные тиоамиды пиридина (13-21%). Реакция циклизации в тиазолопиридины также протекает более эффективно для монотиооксамидов (выходы до 91%) по сравнению с получением их из тиоамидов пиридинового ряда (до 56%). Общие выходы тиазолопиридинов на исходные аминопиридины в нашем случае составляют 31-36%, тогда как для тиоамидов они равны 4-11%. При этом немаловажно, что конденсированные системы, описываемые в диссертации, содержат карбамоильную функцию, что открывает широкие возможности для модификации гетарилтиазолов.

## II. Синтез конденсированных гетероциклических соединений в условиях нуклеофильного замещения

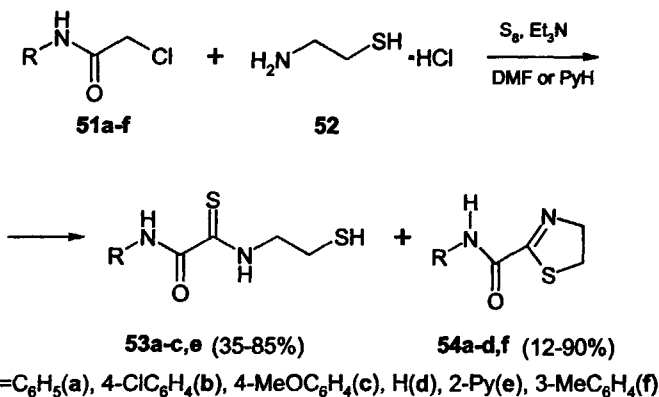
В предыдущих разделах диссертации синтез конденсированных гетероциклических систем осуществлялся окислением монотиооксамидных фрагментов. Перспективным альтернативным подходом представлялось вовлечение монотиооксамидов с  $\alpha$ -заместителями VIII в реакции нуклеофильного замещения, приводящие к продуктам циклизации IX.



## II. 1. Синтез карбамоил-4,5-дигидро-1,3-тиазолов и карбамоилбензотиазолов

Совершенно очевидно, что монотиооксамиды способны вступать не только в реакции окислительной циклизации, но и в реакции нуклеофильного замещения.

Одним из возможных путей синтеза гетероциклов является внутримолекулярная циклизация монотиооксамидов, содержащих «внутренний» нуклеофил, например тиольную функцию. Для проверки этого предположения нами было изучено взаимодействие хлорацетамидов **51** с предварительно приготовленными растворами аминокерпапанов **52** и серы.

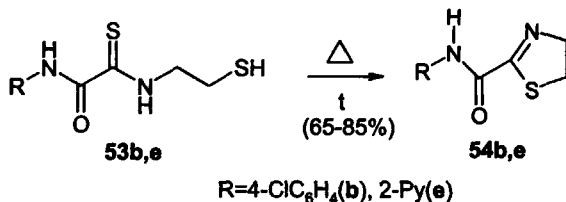


Процесс проводили при 70°C в течение 6 часов. Продуктами реакции являются неизвестные ранее 4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-карбоксамиды **54a-d, f**, выход которых составляет 12-90%. Промежуточные монотиооксамиды **53** в ряде случаев оказались вполне устойчивыми веществами. Они были охарактеризованы на основании спектральных данных и элементного анализа. Для масс-спектров веществ **53a-c, e** характерно наличие соответствующих молекулярных ионов. В их ЯМР <sup>1</sup>H-спектрах наблюдаются сигналы ароматиче-

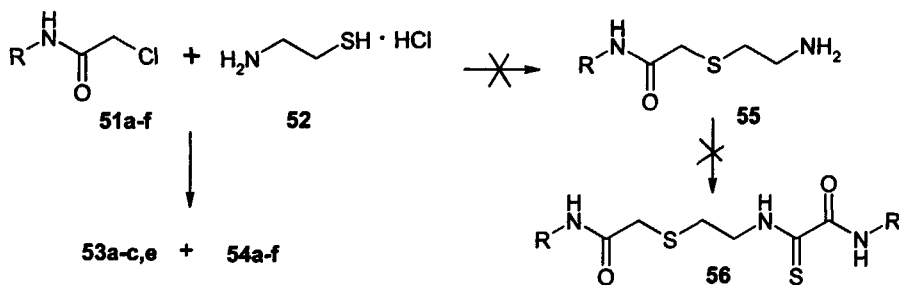


ских протонов в области 6.94 – 8.51 м.д., метиленовых групп в области 3.05 – 4.05 м.д. и протонов амидной и тиаомидной групп (10.27 – 11.11 м.д.).

При нагревании монотиооксамиды **53b,e** с хорошим выходом циклизируются в 4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-карбоксамиды **54b,e**.

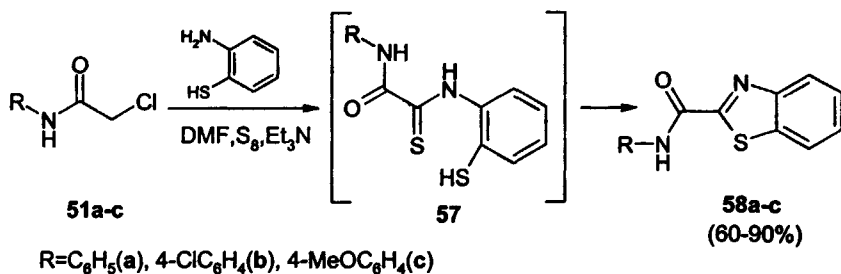


Обратим также внимание на то, что в основных условиях взаимодействия хлор-ацетамидов **51** с аминомеркаптаном **52** могли образовываться продукты алкилирования по атому серы **55** и соответствующие им монотиооксамиды **56**. Однако при анализе реакционной смеси мы не обнаружили соединений **55** и **56** даже в следовых количествах.



Следует отметить, что ранее синтез 2-тиазолинов являлся сложной задачей: реакции требовали жестких условий и использования катализаторов, а выходы целевых продуктов были невысоки. При этом литературные методики не позволяют получать карбамоилсодержащие 4,5-дигидро-1,3-тиазолы.

Разработанный подход был успешно распространен на ароматические аминомеркаптаны. При добавлении хлор-ацетамидов **51a-c** к предварительно приготовленному раствору 2-аминотиофенола, серы и триэтиламина в ДМФА нами с хорошим выходом были получены соответствующие карбамоилсодержащие бензотиазолы **58a-c**.



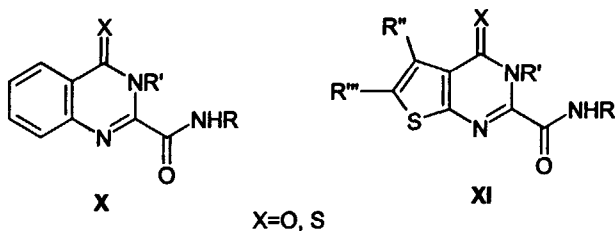
Реакция протекает быстро, и зафиксировать образование промежуточных моноотиооксидов **57** в случае использования 2-аминотиофенола не удалось.

Таким образом, нами впервые изучено взаимодействие хлорацетамидов с аминотиолами в присутствии серы и на основе этой реакции разработан удобный метод получения карбамоилбензотиазолов и карбамоил-4,5-дигидро-1,3-тиазолов.

Полученные результаты побудили нас более широко исследовать возможности ароматических моноотиооксидов с вицинальными заместителями в реакциях циклизации.

## II.2. Синтез конденсированных пиримидинов

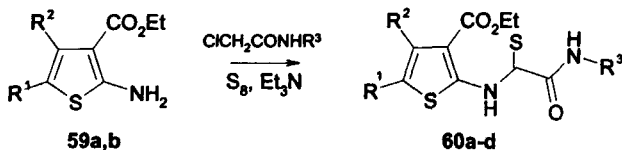
Мы показали, что моноотиооксиды являются удобными исходными соединениями для синтеза хиназолинов **X** и тиенопиримидинов **XI**.



Наличие в гетероциклических соединениях функциональной группы, способной вступать во взаимодействие с моноотиооксидным фрагментом, существенно расширяет возможности модификации таких веществ, как за счет внутримолекулярной циклизации, так и путем введения «внешнего» реагента.

Последний подход использован нами для синтеза производных тиено[2,3-*d*]пиримидинов и хиназолинов на основе соединений, содержащих вицинальные сложноэфирную и моноотиооксидную группы.

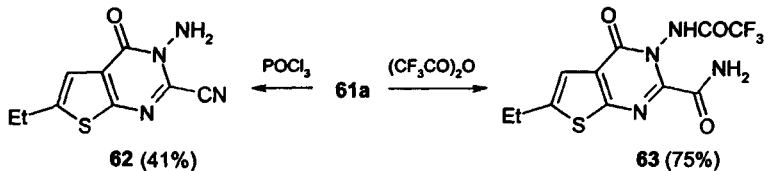
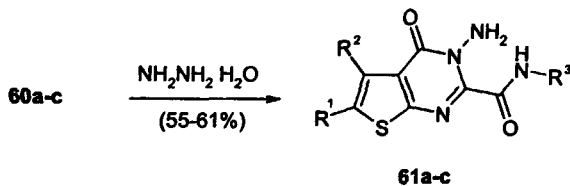
Исходные монотиооксамиды тиофенового ряда **60a-d** получены из этиловых эфиров замещенных 2-аминотиофен-3-карбоновых кислот **59a,b**.



**59:** R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=H(**a**); R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(**b**)

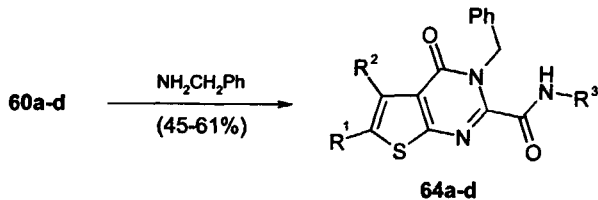
**60:** R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=H(**a**), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(**b**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**c**); R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>3</sup>=H(**d**)

Обработка соединений **60a-c** гидразингидратом в этаноле привела к аминотиенопиримидинам **61a-c** (выходы 55-61%), модифицированным в продукты **62** и **63**.



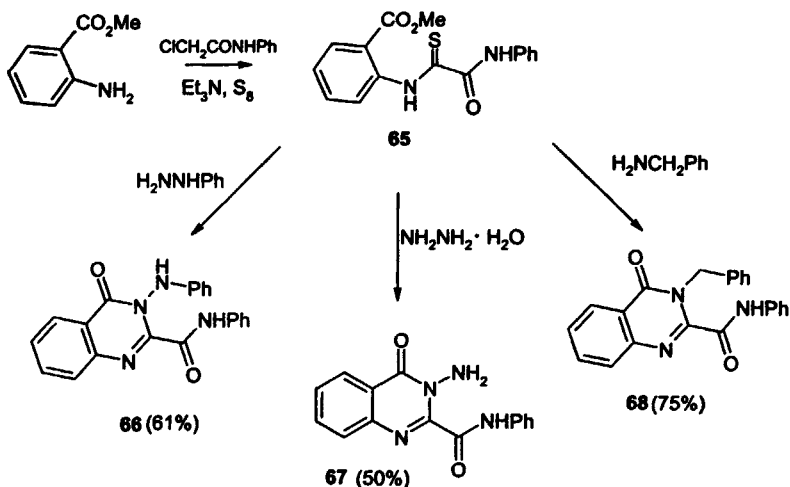
R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=H(**a**),  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(**b**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**c**)

Реакция монотиооксамидов **60a-d** с бензиламином практически с теми же выходами дала бензилтиенопиримидины **64a-d**.

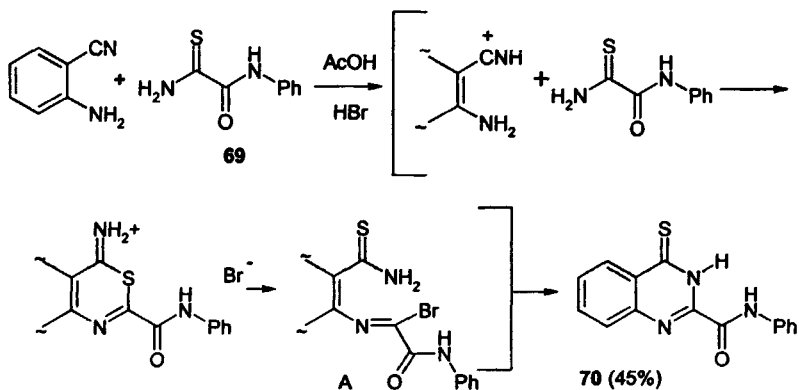


R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=H(**a**), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(**b**),  
4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**c**); R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>3</sup>=H(**d**)

Исходя из метилового эфира антралиновой кислоты получен монотиооксамид **65**. Его реакции с фенилгидразином, гидразингидратом и бензиламином привели к производным киназолина **66-68**, соответственно.



При получении киназолин-4(3*H*)-тионов **70** монотиооксамид **69** предложено использовать в качестве своеобразного донора тионной группы. Реакция протекает в ледяной уксусной кислоте, насыщенной  $\text{HBr}$ , при нагревании на паровой бане в течение 3 часов, выход тиона **70** составляет 45%.



Можно предположить, что монотиооксанид **69** реагирует с протонированным аминотрилом, давая тиазин, который затем претерпевает раскрытие цикла путем разрыва C-S связи с образованием интермедиата А, циклизация которого приводит к хиназолинтиону **70**.

Завершая этот раздел, отметим, что в диссертации предложен удобный подход к конденсированным пиримидинам с карбамоильной функцией, что обуславливает богатый реакционный потенциал этих продуктов.

Полученные нами конденсированные гетероциклические соединения представляют интерес в качестве потенциальных лекарственных препаратов. Так, продукты **14b** и **38a** прошли испытания во Всероссийском институте ветеринарной вирусологии (г. Покров). И было показано, что оба вещества проявляют высокую противовирусную активность при относительно низкой токсичности.

### **Выводы.**

1. Взаимодействием гетероциклических аминов (производных тиофена, пиразола, пиррола и пиридина) с хлорацетамидами и предварительно приготовленным раствором серы в ДМФА получены новые монотиооксаниды.

2. Предложен метод окислительной циклизации монотиооксанидов, приводящий к синтезу конденсированных тиазолов, таких как 2-карбамоилтиено[3,2-*d*]тиазолы, 2-карбамоилтиено[2,3-*d*]тиазолы, 4-метил-4*H*-пирроло[3,2-*d*][1,3]тиазолы, 5-аминотиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-карбоксамиды и тиазоло[5,4-*b*]пиридин-2-карбоксамиды.

3. Исследована способность монотиооксанидов вступать в реакции нуклеофильного замещения, приводящие к конденсированным гетероциклам. Разработаны методы получения карбамоилбензотиазолов и неизвестных ранее карбамоил-4,5-дигидро-1,3-тиазолов.

4. Из монотиооксанидов, содержащих в вицинальном положении функциональные группы, осуществлен синтез конденсированных гетероциклических систем, в частности, тиенопиримидинов и хиназолинов, и впервые получены соединения этого ряда, имеющие в своем составе карбамоильную функцию.

5. Изучена реакционная способность конденсированных тиазолов и пиримидинов и получен ряд их труднодоступных производных.

6. Показано, что представители конденсированных тиазолов обладают высокой противовирусной активностью и представляют интерес в качестве потенциальных лекарственных препаратов.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

1. Яровенко В.Н., Смирнова Н.Г., Булгакова В.Н., Заварзин И.В., Краюшкин М.М., *Синтез 2-карбамоилтиено[3,2-d]тиазолов*. ЖОРХ, 2003, 39 (8), 1232-1234.
2. Igor V. Zavarzin, Vladimir N. Yarovenko, Aleksander V. Shirokov, Nataliya G. Smirnova, Andrey A. Es'kov and Michael M. Krayushkin, *Synthesis and reactivity of monothiooxamides*. ARKIVOC, 2003 (xiii), 205-223.
3. Заварзин И.В., Смирнова Н.Г., Яровенко В.Н., Краюшкин М.М., *Синтез 2-карбамоилтиено[2,3-d]тиазолов*. ЖОРХ, 2004, 40 (1), 146-148.
4. Заварзин И.В., Смирнова Н.Г., Чернобутова Е.И., Яровенко В.Н., Краюшкин М.М., *Синтез производных тиено[2,3-d]пиримидинов и хиназолинов из монотиооксамидов*. Изв. Акад. наук. Сер. хим., 2004, 6, 1207-1209.
5. Заварзин И.В., Смирнова Н.Г., Яровенко В.Н., Краюшкин М.М., *Синтез 5-аминотиазоло[4,5-b]пиримидин-2-карбоксамидов*. Изв. Акад. наук. Сер. хим., 2004, 6, 1299-1300.
6. Смирнова Н.Г., Заварзин И.В., Чернобутова Е.И., Яровенко В.Н., Краюшкин М.М., *Синтез фенилхиназолинов и тиено[2,3-d]пиримидинов из монотиооксамидов*. VII Научная школа-конференция по органической химии, Тезисы докладов, Екатеринбург, 2004, 142.
7. Igor V. Zavarzin, Igor P. Sedishev, Vladimir N. Yarovenko, Natalia G. Smirnova, Olga Yu. Zolotarskaya, Feliks M. Stoyanovich, Mikhail M. Krayushkin, *Synthesis of Heterocycles from Monothiooxamides*. 3<sup>rd</sup> EuroAsian Heterocyclic Meeting "Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry" (EAHM-2004), September 12-17, 2004, Novosibirsk, Russia, 197.
8. Igor V. Zavarzin, Vladimir N. Yarovenko, Nataliya G. Smirnova, Elena I. Chernoburova, Mikhail M. Krayushkin, *A convenient synthesis of fused heterocycles through monothiooxamides*. The 14<sup>th</sup> European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 14), July 4-8, 2005, Helsinki, Finland, 230.
9. Смирнова Н.Г., Заварзин И.В., Яровенко В.Н., Краюшкин М.М., *Синтез 2,4,5-триметил-4Н-пирроло[3,2-d][1,3]тиазола из монотиооксамидов*. I Молодежная конференция ИОХ РАН, Сборник тезисов докладов, Москва, 2005, 118.

---

ООО «ТРОВАНТ». ЛР № 071961 от 01.09.99.  
142191, г. Троицк Московской обл., м-н «В», д.52. Тел. 334-09-67.  
Заказ 0113-4. Печать офсетная. Печ. л. 1,5. Тираж 130 экз.

2006 A  

---

1441

**# - 1441**