

Д.Н. Огурцова¹, И.В. Паламарчук², И. Кулаков^{2*}¹Центр новых химических технологий ИК СО РАН, Институт катализа СО РАН, Омск, Россия²Тюменский государственный университет, Тюмень, Россия(E-mail: ¹direct@icp.ru, ²i.v.palamarchuk@utmn.ru)

*Автор для корреспонденции: v.kulakov@utmn.ru

Синтез монотиооксамидных производных на основе хлорацетамидов 3-аминопиридин-2(1H)-онон

Аннотация. На основе биологически активных 3-аминопиридин-2(1H)-онон впервые осуществлена химическая модификация до производных соответствующих монотиооксамидов. Показано, что монотиооксамиды 3-аминопиридин-2(1H)-онон вступают в реакции переамидирования с гидразин-гидратом и далее под действием хлорацетилхлорида циклизируются в сопряженные производные 1,3,4-тиадиазола.

Ключевые слова: монотиооксамиды, 3-аминопиридин-2(1H)-оны, хлорацетамиды, тиогидразиды, 1,3,4-тиадиазол.

DOI: <https://doi.org/10.32523/2616-6771-2022-139-2-28-32>

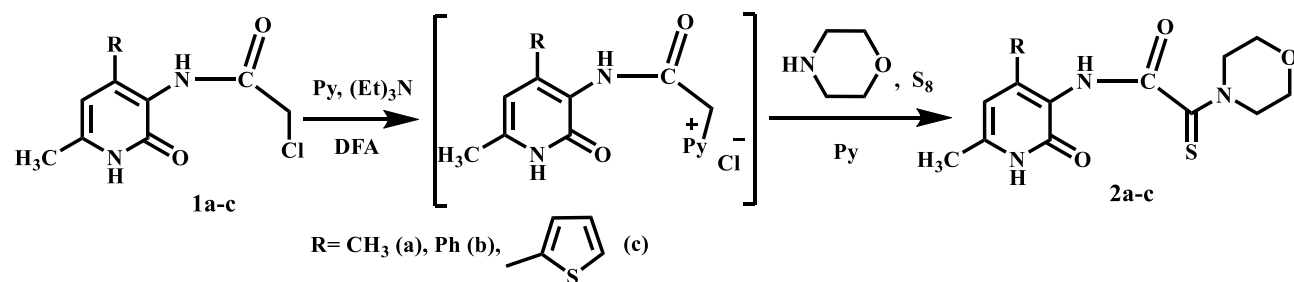
Химия монотиооксамидов интересна их уникальной способностью к комплексообразованию [1,2] и возможностью на их основе проводить синтез разнообразных соединений, в том числе гетероциклических [3,4].

Особые свойства монотиооксамидов вызваны наличием в их структуре двух функций - амидной и тиоамидной групп, что позволяет расширить возможности синтетического потенциала, обусловленного известными свойствами указанных функций. Последовательная модификация функциональных групп монотиооксамидов приводит к созданию самых разнообразных продуктов [4].

В литературе [3-8] приводятся методы получения монотиооксамидов на основе реакций замещенных амидов, а именно, хлорацетамидов с предварительно приготовленным раствором элементарной серы и аминами. Полученные соединения служат удобными синтонами для синтеза более сложных S,N-содержащих гетероциклических структур. Наличие атома серы в структуре органических соединений отвечает за их высокую физиологическую активность, а также часто приводит к снижению токсичности вследствие легкой окисляемости ее производных в организме.

С целью введения в структуру наших объектов для исследования производных 3-аминопиридина новой фармакофорной группы мы осуществили попытку синтеза монотиооксамидных производных **2** по описанной в литературе методике [6]. Реакцию проводили смешением диметилформамидного раствора соответствующих хлорацетамидов **1 а-с** с предварительно подготовленным раствором серы в морфолине и ДМФА.

Схема 1



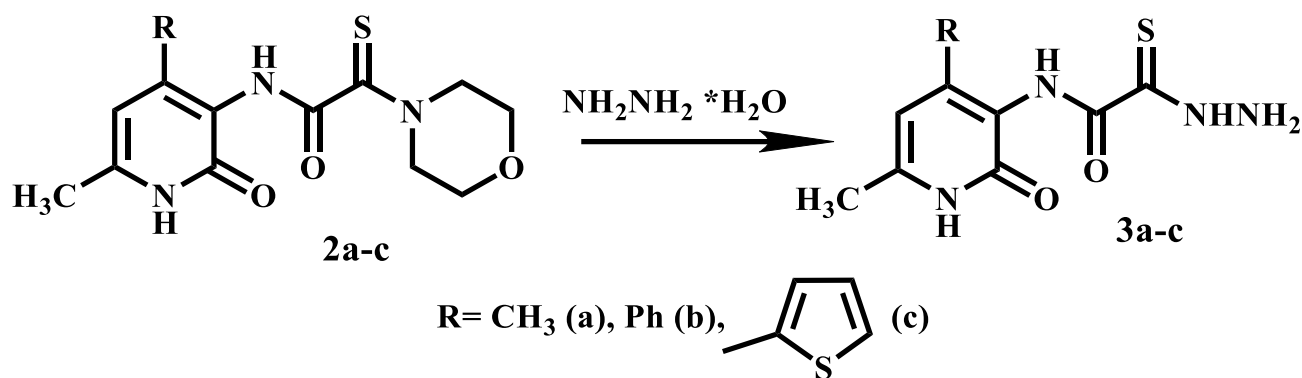
Было установлено, что протекание данной реакции давало выходы искомым продуктам в пределах 15-20%. Низкий выход, вероятно, связан с возможной побочно протекающей циклизацией исходных хлорацетамидов **1 а-с** или их соответствующих пиридиниевых солей в 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-оны, как это нами описано ранее в работе [9]. Оптимизация методики проведения реакции, заключающаяся в предварительном растворении хлорацетамидов **1 а-с** в пиридине (через стадию образования пиридиниевой соли), позволила нам увеличить выходы целевых продуктов до 50%.

Образование монотиооксамидных производных **2 а-с** доказано ЯМР ¹H и ¹³C-спектроскопией. При спектральном ¹H ЯМР исследовании установлено, что в спектре соединения **2b** отчетливо регистрируются пять ароматических протонов фенильного заместителя в области 7.40 – 7.44 м.д. Протон Н-5 пиридинового кольца проявляется узким синглетом при 6.07 м.д. Метильные протоны резонируют интенсивным узким синглетом в области 2.22 м.д. Сигналы метиленовых протонов морфолинового кольца выписываются четырьмя уширенными триплетами в области 3.59 (O(CH_a)), 3.66 (O(CH_b)), 3.93 (N(CH_a)), 4.04 (N(CH_b)) м.д., что свидетельствует об их полной неэквивалентности. Диастереотопность данных протонов, вероятно, связана с пространственным влиянием тиоамидной группы, влияющей также на значительное смещение N(CH₂)₂ протонов в более слабое поле, чем сигнал протонов O(CH₂)₂-группы. В слабом поле в области 9.58 м.д. и 11.84 м.д. резонируют NH протоны аминогруппы и пиридинового кольца соответственно.

Синтетические подходы, основанные на превращении амидной и тиоамидной групп монотиооксамидов, являются перспективными в создании широкого ряда соединений.

Так, замещение остатка морфолина в соединениях **2 а-с** гидразин-гидратом позволило нам синтезировать незамещенные тиогидразиды оксаминовой кислоты **3 а-с**. Реакцию замещения проводили в среде ДМФА избытком гидразин-гидрата при комнатной температуре и постоянном перемешивании по следующей схеме:

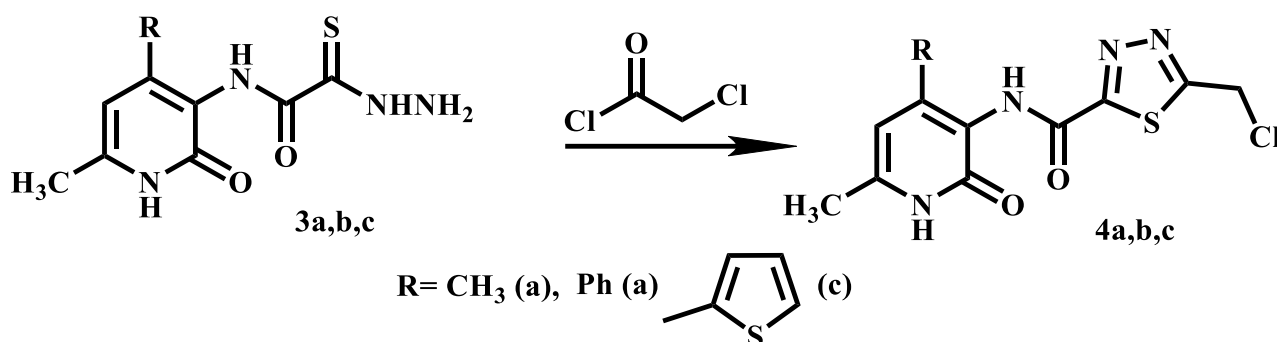
Схема 2



Структура соединений **3 а-с** доказана данными ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии.

Анализ ¹H ЯМР спектра соединения **3b** показал отсутствие метиленовых протонов морфолинового остатка, а NH и NH₂ протоны тиогидразидной группы проявляются в виде уширенных синглетов в области 6.28 и 12.00 м.д.

С целью расширения арсенала новых биологически активных веществ на основе синтезированных объектов нами было осуществлено взаимодействие тиогидразидов оксаминовых кислот **3 а-с** с 2-хлорацетилхлоридом, которое привело к циклизации в производные 1,3,4-тиадизолов **4 а-с**.



Полученные производные 1,3,4-тиадизола **4 а-с** представляют собой белые порошкообразные вещества, имеющие высокие температуры плавления. Строение полученных соединений доказано с помощью ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии.

Анализ ^1H ЯМР спектра соединения **4с** показал отсутствие NH и NH_2 протонов гидразидной группы и наличие метиленовых протонов, которые резонируют узким синглетом в области 4.48 м.д. Остальные протоны проявляются в характеристических для них областях.

Таким образом, нами на основе некоторых 3-аминопиридин-2(1H)-онов впервые осуществлены химические модификации с введением в их структуру фармакофорных монотиооксамидных групп, а также показана возможность их циклизации в сопряженные производные 1,3,4-тиадизола.

Список литературы

1. Perlepes S.P., Jacobs P., Desseyn H.O., Tsangaris J.M. The vibrational spectra of complexes with planar monothio-oxamides—II. Complexes of N (s)-methylmonothio-oxamide / *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*. – 1987. – Vol. 43. – No. 8. – P. 1007-1016.
2. Mikhailov O.V., Kazymova M.A. Cobalt (III)-dithiooxamide, cobalt (III)-N, N'-diphenylthiooxamide and cobalt (III)-N, N'-diphenyldithiooxamide complexing in the KCo [Fe (CN) 6]-gelatin-immobilized matrices // *Transition Metal Chemistry*. –1999. – Vol. 24. – No. 5. – P. 517-524.
3. Yarovenko V.N., Shirokov A.V., Krupinova O.N., Zavarzin I.V., Krayushkin M.M. Synthesis of oxamic acids thiohydrazides and carbamoyl-1,3,4-thiadiazoles // *Zhurnal Organicheskoi Khimii*. – 2003. – Vol. 39. – No. 8. – P. 1204-1210.
4. Krayushkin M.M., Yarovenko V.N., Zavarzin I.V. Synthesis and reactivity of monothiooxamides and thiohydrazides of oxamic acids // *Russian chemical bulletin*. – 2004. – Vol. 53. – No. 3. – P. 517-527.
5. Краюшкин М.М., Яровенко В.Н., Заварзин И.В. Синтез и реакционная способность монотиооксамидов и тиогидразидов оксаминовых кислот // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2004. – №3. – С. 491-501.
6. Zavarzin I.V., Yarovenko V.N., Shirokov A.V., Smirnova N.G., Es'kov A.A., Krayushkin M.M. Synthesis and reactivity of monothiooxamides // *ARKIVOC*. – 2003. – Vol. (xiii). – P. 205-223.
7. Заварзин И.В., Яровенко В.Н., Чернобурова Е.И., Краюшкин М.М. Синтез монотиооксамидов // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2004. – №2. – С. 398-401
8. Заварзин И.В., Яровенко В.Н., Краюшкин М.М. Синтез монотиооксамидов на основе тиазола // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2004. – №2. – С. 454-455.
9. Fisyk A.S., Kulakov I.V., Goncharov D.S., Nikitina O.S., Bogza Y.P., Shatsauskas A.L. Synthesis of 3-Aminopyridin-2(1H)-ones and 1H-Pyrido[2,3-b][1,4]oxazin- 2(3H)-ones // *Chem. Heterocycl. Compd*. – 2014. – Vol. 50. – No. 2. – P. 217-224.

Д.Н. Огурцова¹, И.В. Паламарчук², И. Кулаков²

¹РФА СБ КИ жаңа химиялық технологиясының бөлімі, Омбы, Ресей

²Түмен мемлекеттік университеті, Түмен, Ресей

Хлорацетамид- 3-аминопиридин-2(1H)-дер негізіндегі монотиооксамидті туындыларды синтездеу

Аңдатпа. Биологиялық белсенді 3-аминопиридин-2(1H)-ондар негізінде алғашқы рет сәйкес келетін монотиооксамидтердің туындыларына дейін химиялық модификация жүргізілді. 3-аминопиридин-2(1H)-он монотиооксамидтер гидразин-гидратпен қайта амидтелу реакцияларына түсетіні және одан әрі хлорацетилхлоридтің әсерінен қосарланған 1,3,4-тиадизол туындыларына цикленетіні көрсетілген.

Түйін сөздер: монотиооксамидтер, 3-аминопиридин-2(1H)-ондар, хлорацетамидтер, тиогидразидтер, 1,3,4-тиадиазол.

D.N. Ogurtsova¹, I.V. Palamarchuk², I. Kulakov²

¹Center of New Chemical Technologies IR SB RAS, Institute of Catalysis SB RAS, Omsk, Russia

²Tyumen State University, Tyumen, Russia

Synthesis of monothiooxamide derivatives based on chloroacetamides of 3-aminopyridin-2(1n)-ones

Abstract. On the basis of biologically active 3-aminopyridine-2(1H)-ones, the authors carried out chemical modification into derivatives of the corresponding monothiooxamides for the first time. It has been shown that monothiooxamides of 3-aminopyridin-2(1H)-one enter into transamidation reactions with hydrazine-hydrate and are further cyclized under the action of chloroacetyl chloride into conjugated 1,3,4-thiadizole derivatives.

Keywords: monothiooxamides, 3-aminopyridin-2(1H)-ones, chloroacetamides, thiohydrazides, 1,3,4-thiadiazole.

References

1. Perlepes S.P., Jacobs P., Desseyen H.O., Tsangaris J.M. The vibrational spectra of complexes with planar monothio-oxamides—II. Complexes of N (s)-methylmonothio-oxamide, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*, 43(8), 1007-1016 (1987).
2. Mikhailov O.V., Kazymova M.A. Cobalt (III)-dithiooxamide, cobalt (III)-N, N'-diphenylthiooxamide and cobalt (III)-N, N'-diphenyldithiooxamide complexing in the KCo [Fe (CN) 6]-gelatin-immobilized matrices, *Transition Metal Chemistry*, 24(5), 517-524 (1999).
3. Yarovenko V.N., Shirokov A.V., Krupinova O.N., Zavarzin I.V., Krayushkin M.M. Synthesis of oxamic acids thiohydrazides and carbamoyl-1,3,4-thiadiazoles, *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 39(8), 1204-1210 (2003).
4. Krayushkin M.M., Yarovenko V.N., Zavarzin I.V. Synthesis and reactivity of monothiooxamides and thiohydrazides of oxamic acids, *Russian chemical bulletin*, 53(3), 517-527 (2004).
5. Krayushkin M.M., Yarovenko V.N., Zavarzin I.V. Sintez i reakcionnaya sposobnost' monotiooksamidov i tiogidrazidov oksaminovyh kislot, *Izvestiya Akademii nauk. Seriya himicheskaya [Synthesis and reactivity of monothiooxamides and thiohydrazides of oxamic acids, Proceedings of the Academy of Sciences. Chemical series]*, 3, 491-501 (2004). [in Russian]

6. Zavarzin I.V., Yarovenko V.N., Shirokov A.V., Smirnova N.G., Es'kov A.A., Krayushkin M.M. Synthesis and reactivity of monothiooxamides, ARKIVOC, (xiii), 205-223 (2003).
7. Zavarzin I.V., Yarovenko V.N., Chernoburova E.I., Krayushkin M.M. Sintez monotiooksamidov, Izvestiya Akademii nauk. Seriya himicheskaya [Synthesis of monothiooxamides, Proceedings of the Academy of Sciences. Chemical series], 2, 398-401 (2004). [in Russian]
8. Zavarzin I.V., Yarovenko V.N., Krayushkin M.M. Sintez monotiooksamidov na osnove tiazola, Izvestiya Akademii nauk. Seriya himicheskaya [Synthesis of monothiooxamides based on thiazole, Proceedings of the Academy of Sciences. Chemical series], 2, 454-455 (2004). [in Russian]
9. Fisyk A.S., Kulakov I.V., Goncharov D.S., Nikitina O.S., Bogza Y.P., Shatsauskas A.L. Synthesis of 3-Aminopyridin-2(1H)-ones and 1H-Pyrido[2,3-b][1,4]oxazin- 2(3H)-ones, Chem. Heterocycl. Compd., 50(2), 217-224 (2014).

Сведения об авторах:

Огурцова Д.Н. – сотрудник, Центр новых химических технологий ИК СО РАН, Институт катализа СО РАН, Нефтезаводская, 54, Омск, Россия.

Паламарчук И.В. – сотрудник, Тюменский государственный университет, Тюмень, ул. Перекопская, 15а, Россия.

Кулаков И. - д.х.н., профессор, Тюменский государственный университет, 625003, Тюмень, ул. Перекопская, 15а, Россия.

Ogurtsova D.N. – Researcher, Center for New Chemical Technologies, Institute of Catalysis, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Neftozavodskaya 54, Omsk, Russia.

Palamarchuk I.V. – Researcher, Tyumen State University, Tyumen, 15a Perekopskaya str., Russia.

Kulakov I. - Doctor of Chemistry, Professor, Tyumen State University, Tyumen, 15a Perekopskaya str., Russia.