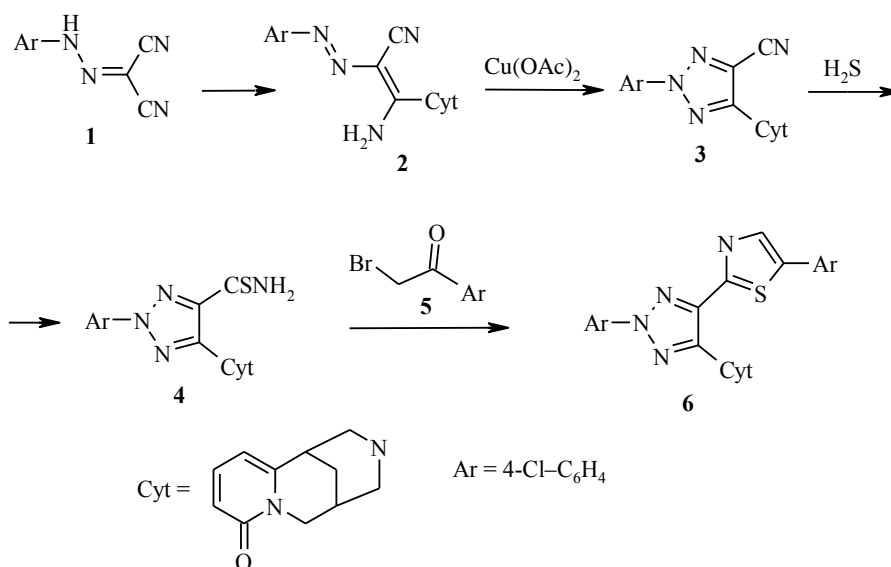


СИНТЕЗ 1-АЗОЛИЛЦИТИЗИНОВ

Ключевые слова: амидины, тиаамид, 1,2,3-триазол, цитизин, окисление.

Гетероциклические производные природного алкалоида цитизина представляют интерес для медицинской химии как потенциальные холиномиметики [1]. Мы впервые осуществили синтез гетероциклических ансамблей, содержащих в молекуле помимо цитизина, 1,2,3-триазольный и тиазольный циклы. Реакцией арилгидразономалодинитрила **1** с цитизином мы получили 3-замещенный цитизин **2**, который при нагревании в пиридине в присутствии ацетата меди окислили в 3-(1,2,3-триазол-4-ил)цитизин **3**.



Последующая модификация нитрильной группы в тиаомидную и циклизация в этиловом спирте с бромацетофеноном **5** привели к образованию 5-[2-(4-хлорфенил)-1,2,3-триазол-5-ил]-1,2,3-триазол-4-ил]цитизина **6**.

Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе Bruker DRX-400 (400 МГц), в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС.

3-Амино-3-(8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H,4H-1,5-метано-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-2-(4-хлорфенил)гидразономалодинитрил (2). Перемешивают 0.613 г (3.0 ммоль) арилгидразона **1** и 0.741 г (3.9 ммоль) цитизина в 30 мл EtOH в течение 3 ч до 60 °С. Смесь охлаждают, осадок отфильтровывают. Выход 1.11 г (93%), т. пл. 170–171 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.00 и 2.11 (2H, AB, $J = 15.0$, CH_2); 2.61 (1H, с, CH); 3.24 (1H, с, CH); 3.41 (1H, д, $J = 15.0$, CH); 3.56 (1H, д, д, $J = 13.0$, $J = 12.7$, CH); 3.69 (1H, д, д, $J = 15.5$, $J = 14.3$, CH); 4.02 (1H, м, 1H); 4.31 (1H, д, $J = 13.5$, CH); 4.42 (1H, д, $J = 15.7$, CH); 6.12 (1H, д, д, $J = 6.5$, $J = 1.0$, CH); 6.21 (1H, д, д, CH, $J = 9.0$, $J = 1.0$, CH); 7.25 (1H, д, д, $J = 9.0$, $J = 6.5$, CH); 7.25 и 7.43 (4H, AA'XX', $J = 8.8$, H Ar); 7.41 (2H, с, NH_2). Найдено, %: C 60.78; H 5.15; Cl 8.98; N 21.40. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 60.53; H 5.33; Cl 8.93; N 21.18.

5-(8-Оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H,4H-1,5-метано-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-2-(4-хлорфенил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбонитрил (3). Перемешивают 0.75 г (2.0 ммоль) соединения **2** и 6.6 ммоль ацетата меди в 30 мл пиридина при 60 °С в течение 3 ч, добавляют воду, осадок отфильтровывают. Выход 0.53 г (67%), т. пл. 172–173 °С. Спектр

ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.04 (2H, с, CH_2); 2.66 (1H, с, CH); 3.32 (3H, м, CH); 3.78 (1H, д, д, $J = 15.0$, $J = 14.0$, CH); 4.1 (3H, м, 3CH); 6.16 (2H, д, $J = 7.5$, H Ar); 7.27 (1H, д, д, $J = 7.5$, $J = 8.0$, CH); 7.51 и 7.87 (4H, AA'XX', $J = 8.5$, H Ar). Найдено, %: C 61.33; H 4.16; Cl 9.26; N 21.54. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 61.15; H 4.36; Cl 9.02; N 21.39.

5-(8-Оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H,4H-1,5-метано-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-2-(4-хлорфенил)-2H-1,2,3-триазол-4-карботиаамид (4). Сероводород пропускают в течение 2 ч через раствор 0.8 г (2.0 ммоль) триазола **3** в 10 мл сухого пиридина и 0.8 мл ТЭА. Смесь выливают в 50 мл 1 н. HCl . Осадок отфильтровывают. Выход 0.76 г (89%), т. пл. 144–145 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.96 (2H, с, CH_2); 2.57 (1H, с, CH); 3.10 (3H, м, 3CH); 3.75 (2H, м, 2CH); 4.16 (1H, д, $J = 11.3$, CH); 4.30 (1H, д, $J = 15.5$, CH); 6.10 (1H, д, $J = 6.8$, CH); 6.19 (1H, д, $J = 8.8$, CH); 7.27 (1H, д, д, $J = 7.0$, $J = 9.0$, CH); 7.47 и 7.94 (4H, AA'XX', $J = 8.5$, H Ar); 9.21 (1H, с, CSNH_2); 9.68 (1H, с, CSNH_2). Найдено, %: C 56.35; H 4.56; Cl 8.54; N 19.49. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{OS}$. Вычислено, %: C 56.27; H 4.49; Cl 8.30; N 19.68.

3-{2-(4-Хлорфенил)-5-[4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил]-2H-1,2,3-триазол-4-ил}-1,2,3,4,5,6-

гексагидро-1,5-

метанпиридо[1,2-а][1,5]дiazоцин-8-он (6). Кипятят 0.086 г (0.2 ммоль) тиамида **4** и 0.047 г (0.2 ммоль) бромацетофенона **5** в 20 мл EtOH в течение 3 ч. Растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают. Выход 0.088 г (78%), т. пл. 164–165 °С (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.0 (2H, с, CH₂); 2.55 (1H, с, CH); 2.95 (1H, д, *J* = 11.3, CH); 3.28 (1H, с, CH); 3.32 (1H, д, *J* = 15.5, CH); 3.93 (2H, м, CH); 4.44 (2H, м, CH) 6.20 (1H, д, *J* = 6.8, CH), 6.34 (1H, д, *J* = 9.2, CH); 7.29 (1H, д, *J* = 9.0, *J* = 7.0, 2CH); 8.00 (1H, с, CH); 7.53 и 8.04 (4H, AA'XX', *J* = 9.0, H Ar); 7.49 и 7.93 (4H, AA'XX', *J* = 8.8, H Ar). Найдено, %: С 60.12; Н 4.06; Cl 12.52; N 15.19. C₂₈H₂₂Cl₂N₆OS. Вычислено, %: С 59.90; Н 3.95; Cl 12.63; N 14.97.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 04-03-32926а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. С. Boido, В. Tasso, V. Boido, F. Sparatore, *Il Farmaco*, **58**, 265 (2003).

М. А. Демина, Н. П. Бельская, В. А. Бакулев

Уральский государственный технический университет,
620002 Екатеринбург, Россия
e-mail: belska@htf.ustu.ru

Поступило 23.12.2006