

В. С. Матийчук, Н. Д. Обушак,\* Н. И. Пидлыпный, Ю. В. Остапюк,  
Р. М. Волощук

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ  
АРИЛИРОВАНИЯ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

22.\* 3-АРИЛ-2-ХЛОРПРОПАНАЛИ В СИНТЕЗЕ  
N-АРИЛ-5-(R-БЕНЗИЛ)-1,3-ТИАЗОЛ-2-АМИНОВ

Реакцией хлоридов арендиазония с акролеином в присутствии хлорида меди(II) получены 3-арил-2-хлорпропаналя. При взаимодействии этих альдегидов с арил- и 2-пиридилтиомочевинами с высокими выходами образуются N-арил(2-пиридил)-5-(R-бензил)-1,3-тиазол-2-амины. Эти же соединения получены реакцией 5-(R-бензил)-1,3-тиазол-2-аминов с анилином.

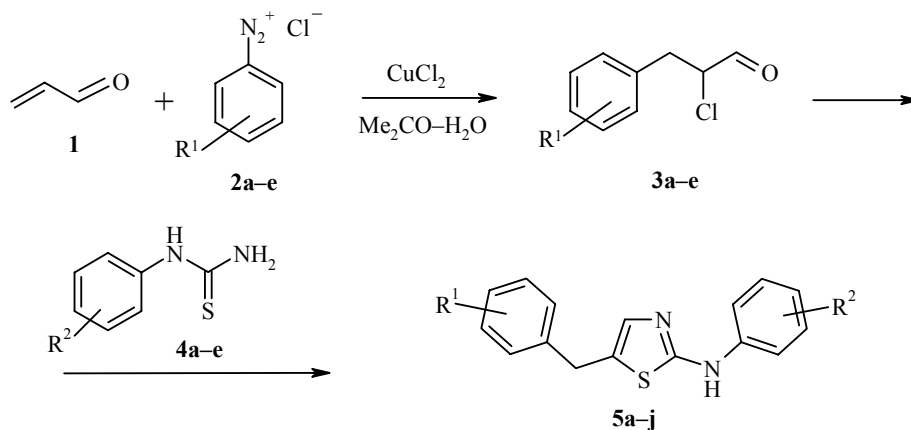
**Ключевые слова:** 2-аминотиазолы, арилтиомочевины, производные тиазола,  $\alpha$ -хлоральдегиды, арилирование, реакция Меервейна.

Производные 2-аминотиазола проявляют широкий спектр биологической активности [2–8], а также находят применение в различных областях техники [9, 10]. Одним из наиболее удобных методов синтеза 2-аминотиазолов является взаимодействие  $\alpha$ -галогенкарбонильных соединений с тиоамидами и тиомочевинами [11–13]. 5-Замещённые 2-аминотиазолы получают этим методом, используя  $\alpha$ -галогенальдегиды, круг которых ограничен. Разработка препаративного способа синтеза 3-арил-2-хлорпропаналя [14, 15] дала возможность легко получать 2-амино-5-(R-бензил)тиазолы.

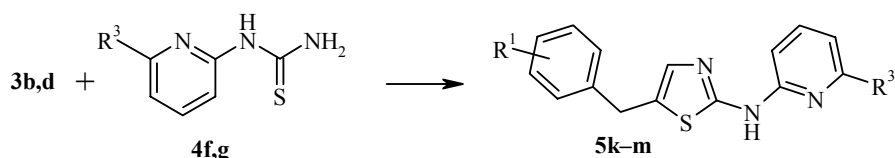
В настоящем сообщении предложен способ синтеза N-арил-5-(R-бензил)-1,3-тиазол-2-аминов **5a–o** взаимодействием хлоральдегидов **3a–f** с арилтиомочевинами **4a–e** и N-(2-пиридил)тиомочевинами **4f,g**. Исходные альдегиды **3a–e** получены хлорарилрованием акролеина **1** арендиазониевыми солями **2a–e**. Отметим, что соединения **3** можно получать также из 3-арилпропанолов, которые, в свою очередь, синтезируют из соответствующих коричных кислот [16]. Однако этот метод препаративно менее удобен, и суммарный выход альдегидов **3** невысок.

Установлено, что циклизация хлоральдегидов **3a–e** с арилтиомочевинами **4** происходит при кипячении в спирте, причём основания не требуется (метод А).

\* Сообщение 21 см. [1].

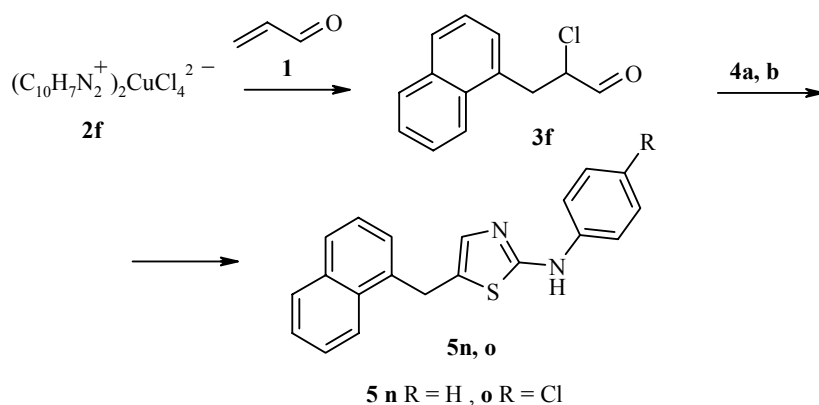


**2, 3 a** R<sup>1</sup> = 4-Cl, **b** R<sup>1</sup> = 2,3-Cl<sub>2</sub>, **c** R<sup>1</sup> = 3,4-Cl<sub>2</sub>, **d** R<sup>1</sup> = 2-Me, **e** R<sup>1</sup> = 3-NO<sub>2</sub>; **4 a** R<sup>2</sup> = H, **b** R<sup>2</sup> = 4-Cl, **c** R<sup>2</sup> = 4-Me, **d** R<sup>2</sup> = 3-Me, **e** R<sup>2</sup> = 4-MeO; **5a-c** R<sup>2</sup> = H, **a** R<sup>1</sup> = 4-Cl, **b** R<sup>1</sup> = 2,3-Cl<sub>2</sub>, **c** R<sup>1</sup> = 3,4-Cl<sub>2</sub>; **d-g** R<sup>2</sup> = 4-Cl, **d** R<sup>1</sup> = 4-Cl, **e** R<sup>1</sup> = 2,3-Cl<sub>2</sub>, **f** R<sup>1</sup> = 3,4-Cl<sub>2</sub>, **g** R<sup>1</sup> = 2-Me; **h** R<sup>1</sup> = 2,3-Cl<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = 4-Me; **i** R<sup>1</sup> = 3-NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = 3-Me; **j** R<sup>1</sup> = 2-Me, R<sup>2</sup> = 4-OMe



**4 f** R<sup>3</sup> = H, **g** R<sup>3</sup> = Me; **5 k,l** R<sup>3</sup> = H, **k** R<sup>1</sup> = 2-Me, **l** R<sup>1</sup> = 2,3-Cl<sub>2</sub>; **m** R<sup>1</sup> = 2-Me, R<sup>3</sup> = Me

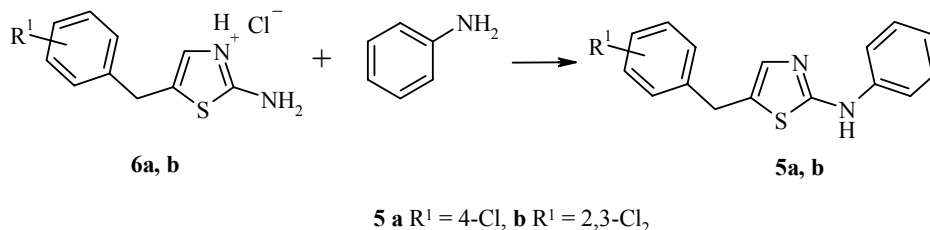
В синтезе соединений **5n,o** использовали 3-(1-нафтил)-2-хлорпропаналь **3f**, полученный взаимодействием тетрахлоркупрата нафтилдiazония (**2f**) с акролеином **1** [8, 14].



Взаимодействие хлоральдегидов **3** с арилтиомочевинами **4** во всех случаях протекает селективно: тиазольный цикл образуется с участием более нуклеофильного атома азота. Изомерные 3-арил-5-(R-бензил)-2-иминотиазолы в реакционной смеси не обнаружены. Соединения **5a-o** легко растворимы в полярных растворителях, нерастворимы в минеральных

кислотах и тяжело образуют соли.

Строение соединений **5** подтверждено данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и встречным синтезом, исходя из гидрохлоридов 5-(R-бензил)-1,3-тиазол-2-аминов **6a,b** и анилина (метод Б).



Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений **5a–o**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	Н		
<b>5a</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{S}$	<u>63.61</u>	<u>4.24</u>	<u>9.04</u>	130–132	50
		63.89	4.36	9.31		
<b>5b</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$	<u>57.05</u>	<u>3.44</u>	<u>8.20</u>	194–195	61
		57.32	3.61	8.36		
<b>5c</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$	<u>57.03</u>	<u>3.42</u>	8.20	117–118	49
		57.32	3.61	8.36		
<b>5d</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$	<u>57.07</u>	<u>3.43</u>	<u>8.21</u>	145–148	52
		57.32	3.61	8.36		
<b>5e</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{S}$	<u>51.67</u>	<u>2.79</u>	<u>7.42</u>	185–187	71
		51.98	3.00	7.58		
<b>5f</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{S}$	<u>51.62</u>	<u>2.79</u>	<u>7.31</u>	192–193	64
		51.98	3.00	7.58		
<b>5g</b>	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{S}$	<u>64.72</u>	<u>4.63</u>	<u>8.78</u>	158	61
		64.85	4.80	8.90		
<b>5h</b>	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$	<u>58.24</u>	<u>3.92</u>	<u>8.28</u>	155–156	54
		58.46	4.04	8.02		
<b>5i</b>	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	<u>62.65</u>	<u>4.57</u>	<u>12.83</u>	184–185	52
		62.75	4.65	12.91		
<b>5j</b>	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$	<u>69.42</u>	<u>5.42</u>	<u>8.80</u>	122	49
		69.65	5.84	9.02		
<b>5k</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$	<u>68.03</u>	<u>5.21</u>	<u>14.77</u>	172	69
		68.30	5.37	14.93		
<b>5l</b>	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S}$	<u>53.40</u>	<u>3.13</u>	<u>12.36</u>	227	73
		53.58	3.30	12.50		
<b>5m</b>	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$	<u>68.97</u>	<u>5.68</u>	<u>14.04</u>	195	67
		69.12	5.80	14.22		
<b>5n</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$	<u>75.55</u>	<u>5.02</u>	<u>9.02</u>	155	42
		75.92	5.10	8.85		
<b>5o</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{S}$	<u>68.06</u>	<u>4.17</u>	<u>7.81</u>	153	45
		68.46	4.31	7.98		

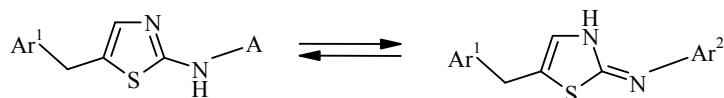
Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений 5a–o

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)
<b>5a</b>	4.02 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 6.91 (1H, т, J = 7.2, H-4 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.03 (1H, c, тиазол); 7.24–7.30 (4H, м, Ar); 7.37 (2H, д, J = 8.1, H-3,5 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.56 (2H, д, J = 7.8, H-2,6 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 9.99 (1H, c, NH)
<b>5b</b>	4.10 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 7.10 (1H, c, тиазол); 7.20–7.72 (8H, м, Ar); 9.50 (1H, c, NH)
<b>5c</b>	4.09 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 6.95 (1H, т, J = 7.2, H-4 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.10 (1H, c, тиазол); 7.20–7.70 (7H, м, Ar); 9.40 (1H, c, NH)
<b>5d</b>	4.03 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 7.06 (1H, c, тиазол); 7.28 (2H, д, J = 8.8, H-3,5 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH); 7.32 (2H, д, J = 8.4, H-2,6 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.37 (2H, д, J = 8.4, H-3,5 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.62 (2H, д, J = 8.8, H-2,6 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH); 10.16 (1H, c, NH)
<b>5e</b>	4.23 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 7.09 (1H, c, тиазол); 7.25–7.73 (7H, м, Ar); 9.45 (1H, c, NH)
<b>5f</b>	4.10 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 7.10 (1H, c, тиазол); 7.25–7.58 (5H, м, Ar); 7.72 (2H, д, J = 8.7, H-2,6 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 9.22 (1H, c, NH)
<b>5g</b>	2.30 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 4.01 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 6.97 (1H, c, тиазол); 7.11–7.22 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.31 (2H, д, J = 8.8, H-3,5 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH); 7.61 (2H, д, J = 8.8, H-2,6 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH); 10.11 (1H, c, NH)
<b>5h</b>	2.23 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 4.09 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 6.70–7.58 (8H, м, тиазол + Ar); 9.40 (1H, ш, c, NH)
<b>5i</b>	2.27 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 4.26 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 7.11 (1H, c, тиазол); 6.90–7.17 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH); 7.65 (1H, т, J = 7.6, H-5 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.83 (1H, д, J = 7.6, H-6 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8.13 (1H, д, д, <sup>4</sup> J = 2.1, <sup>3</sup> J = 8.0, H-4 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8.23 (1H, уш. c, H-2 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 9.81 (1H, c, NH)
<b>5j</b>	2.29 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 3.71 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 3.98 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 6.86–6.89 (3H, м, тиазол + Ar); 7.13–7.20 (4H, м, Ar); 7.47 (2H, д, J = 8.8, Ar); 9.72 (1H, c, NH)
<b>5k</b>	2.30 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 4.05 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 6.84–6.89 (1H, м, H-5 Py); 7.00–7.04 (1H, м, H-3 Py); 7.06 (1H, c, тиазол); 7.12–7.24 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.63–7.67 (1H, м, H-4 Py); 8.20–8.23 (1H, м, H-6 Py); 11.03 (1H, c, NH)
<b>5l</b>	4.23 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 6.85–6.90 (1H, м, H-5 Py); 7.02–7.06 (1H, м, H-3 Py); 7.12 (1H, c, тиазол); 7.30–7.71 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> + H-4 Py); 8.23–8.26 (1H, м, H-6 Py); 11.11 (1H, c, NH)
<b>5m</b>	2.32 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2.39 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 4.04 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 6.73 (1H, д, J = 7.6, H-5 Py); 6.83 (1H, д, J = 7.8, H-3 Py); 7.00 (1H, c, тиазол); 7.11–7.21 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.54 (1H, т, J = 7.8, H-4 Py); 10.96 (1H, c, NH)
<b>5n</b>	4.41 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 6.79 (1H, т, J = 7.8, H-4 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 6.85 (1H, c, тиазол); 7.14 (2H, т, J = 7.8, H-3,5 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.36–7.50 (6H, м, Ar); 7.70–7.74 (1H, м, C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ); 7.82 (1H, д, J = 7.4, C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ); 8.07 (1H, д, J = 7.4, C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ); 9.68 (1H, c, NH)
<b>5o</b>	4.41 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 6.85 (1H, c, тиазол); 7.12 (2H, д, J = 8.2, H-3,5 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.35–7.50 (4H, м, C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ); 7.53 (2H, д, J = 8.2, H-2,6 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.71–7.75 (1H, м, C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ); 7.83 (1H, д, J = 7.3, C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ); 8.05 (1H, д, J = 7.3, C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ); 9.83 (1H, c, NH)

Следует отметить, что для соединений **5** в растворах возможна амино-

иминная таутомерия [17–20]:



По-видимому, в растворе таутомерные превращения протекают быстро в результате чего в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдаем усредненный сигнал группы NH. Судя по химическому сдвигу и виду сигнала (синглет), равновесие смещено в сторону аминформы.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **5a,e,g,i-o** регистрировали на приборе Varian Mercury (400 МГц), соединений **5b-d,f,h** – на приборе Bruker WP-200 (200 МГц) в ДМСO-d<sub>6</sub> (**5a,e,i,n,o**), дейтероацетоне (**5b-d,f,h**) или CDCl<sub>3</sub> (**5g,j-m**), внутренний стандарт ТМС. Соединения **6a,b** получены по методике работы [15].

**5-N-Арил(2-пиридил)(R-бензил)-1,3-тиазол-2-амины 5a-o.** А. Растворяют 10 ммоль соответствующей арилтиомочевины **4**, 10 ммоль альдегида **3** в 10 мл спирта и кипятят 3 ч. Осадок декантируют, суспендируют в горячей воде и подщелачивают аммиаком. Отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА.

Б. Нагревают эквимольные количества гидрохлорида **6a,b** и анилина 1 ч при 180–200 °С. После охлаждения маслообразный остаток последовательно обрабатывают горячей водой, спиртом и перекристаллизовывают из ДМФА. Выход соединений **5a,b** – 24 и 20% соответственно.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. D. Obushak, V. S. Matiychuk, V. V. Turytsya, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 6112 (2009).
2. S. Ueda, H. Terauchi, M. Kawasaki, A. Yano, M. Ido, *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 634 (2004).
3. D. Zuev, J. A. Michne, S. S. Pin, J. Zhang, M. T. Taber, G. M. Dubowchik, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 431 (2005).
4. A. Dondoni, A. Marra, *Chem. Rev.*, **104**, 2557 (2004).
5. R. M. Borzilleri, R. S. Bhide, J. C. Barrish, C. J. D'Arienzo, G. M. Derbin, J. Fagnoli, J. T. Hunt, R. Jeyaseelan, A. Kamath, D. W. Kukral, P. Marathe, S. Mortillo, L. Qian, J. S. Tokarski, B. S. Wautlet, X. Zheng, L. J. Lombardo, *J. Med. Chem.*, **49**, 3766 (2006).
6. Y. Sagara, M. Mitsuya, M. Uchiyama, Y. Ogino, T. Kimura, N. Ohtake, T. Mase, *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 437 (2005).
7. S. Wang, C. Meades, G. Wood, A. Osnowski, S. Anderson, R. Yuill, M. Thomas, M. Mezna, W. Jackson, C. Midgley, G. Griffiths, I. Fleming, S. Green, I. McNae, S.-Y. Wu, C. McInnes, D. Zheleva, M. D. Walkinshaw, P. M. Fischer, *J. Med. Chem.*, **47**, 1662 (2004).
8. Б. С. Зименковский, Р. В. Куцык, Р. Б. Лесык, В. С. Матийчук, Н. Д. Обушак, Т. И. Ключинская, *Хим.-фарм. журн.*, **40**, № 6, 57 (2006).

9. *Thiazole and Its Derivatives*, J. V. Metzger (Ed.), John Wiley & Sons, London, 1979, vol. 3, p. 23.
10. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven (Eds.), Elsevier, 1997, vol. 6, p. 326.
11. И. К. Моисеев, М. Н. Земцова, Н. В. Макарова, *XTC*, 867 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 745 (1994)].
12. *Thiazole and Its Derivatives*, J. V. Metzger (Ed.), John Wiley & Sons, London, 1979, vol. 1, p. 165.
13. *Гетероциклические соединения*, под. ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1961, т. 5, с. 395.
14. Н. Д. Обушак, В. С. Матийчук, Н. И. Ганущак, *ЖОрХ*, **33**, 1081 (1997).
15. Н. Д. Обушак, В. С. Матийчук, Р. Я. Васылышин, Ю. В. Остапюк, *ЖОрХ*, **40**, 412 (2004).
16. D. S. Ermolat'ev, V. L. Alifanov, V. B. Rybakov, E. V. Babaev, E. V. Van der Eucken, *Synthesis*, 2083 (2008).
17. А. П. Енгоян, К. А. Элиазян, В. А. Пивазян, Э. А. Казарян, В. В. Довлатян, *XTC*, 1240 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1062 (2005)].
18. M. Annese, A. B. Corradi, L. Forlani, C. Rizzoli, P. Sgarabotto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 615 (1994).
19. T. N. Birkinshaw, S. A. Harkin, P. T. Kaye, G. D. Meakins, A. K. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 939 (1982).
20. G. C. Barrett, *Tetrahedron*, **36**, 2023 (1980).

Львовский национальный университет  
им. Ивана Франко, Львов 79005, Украина  
e-mail: obushak@jn.lviv.ua

Поступило 28.05.2009