

В. В. Довлатян, К. А. Элиазян, В. А. Пивазян, А. П. Енгоян

**СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ГИДРАЗИДА И АЗИДА
3,4-ДИМЕТИЛ-2-ТИОКСОТИАЗОЛИН-5-КАРБОНОВОЙ
КИСЛОТЫ**

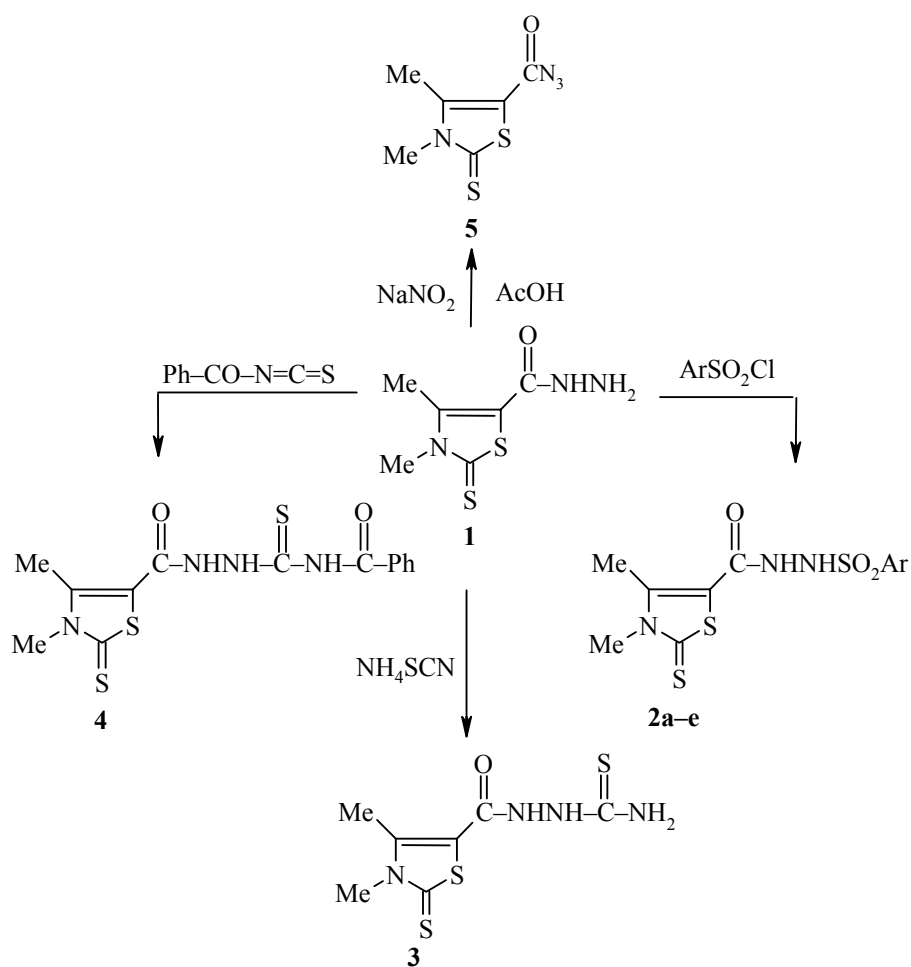
Из гидразида 3,4-диметил-2-тиоксотиазолин-5-карбоновой кислоты с NH_4SCN и PhCONCS получены соответствующие тиосемикарбазиды, с арилсульфохлоридами – арилсульфонилгидразиды, а в условиях диазотирования – соответствующий азид. Изучено взаимодействие последнего с различными нуклеофилами, в результате чего синтезирован ряд новых производных карбаминовой кислоты, мочевины, семикарбазиды, содержащих тиазолиновый фрагмент.

Ключевые слова: арилсульфогидразид, гидразид, карбаминовая кислота, семикарбазид, тиазолиноцианат, тиосемикарбазид.

В продолжение поиска новых биологически активных веществ в ряду соединений, синтезированных на основе ранее описанного гидразида 3,4-диметил-2-тиоксотиазолин-5-карбоновой кислоты (**1**) [1], в настоящей статье описано получение его арилсульфонил- и тиокарбамоилпроизводных **2a–e** и **3, 4**, соответственно, а также продукта его диазотирования – азиды **5**. Соединения **2a–e** родственны по строению известным сульфониламидам [2] или производным тиомочевины [3] и поэтому представляют определенный интерес в качестве потенциальных лекарственных средств и пестицидов. Азид **5**, будучи донором тиазолиноцианата в условиях реакции Курциуса, может служить ценным исходным соединением для разработки новых направлений функционализации тиазолиновой системы, что продемонстрировано в работе на ряде примеров.

Из гидразида **1** под действием арилсульфохлоридов в среде пиридина при 20 °С с высокими выходами (80–90%) получены арилсульфонилгидразиды **2a–e**, а при кипячении с роданистым аммонием в этаноле или с бензоилизотиоцианатом в диоксане – тиосемикарбазид **3** (выход 61%) и бензоилтиосемикарбазид **4** (выход 78%) соответственно (см. схему 1).

В литературе описана лишь одна неудачная попытка осуществления превращения гидразидов тиазолкарбоновой кислоты в соответствующие азиды. Так, в работе [3] показано, что гидразиды 2-замещенных 5-фенилтиазолкарбоновых кислот в избытке уксусной кислоты под действием NaNO_2 подвергаются более глубоким превращениям и вместо ожидаемых азидов, в конечном счете, образуют $\text{N,N}'$ -бис(2-замещенные-5-фенил)-тиазолилмочевины.



2 a Ar = Ph, **b** Ar = C₆H₄Me-4, **c** Ar = C₆H₄Cl-2, **d** Ar = C₆H₃Me₂-2,3,
e Ar = C₆H₄NHCOMe-4

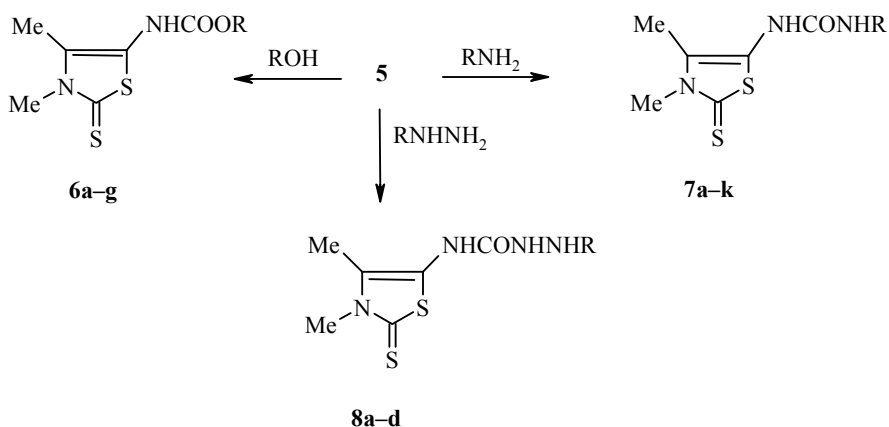
Вопреки этим данным, нами в настоящей работе показано, что гидразид **1** в водной среде при взаимодействии с эквимольным количеством HNO₂ гладко с выходом 91% образует азид **5**, для которого изучены реакции с различными нуклеофилами. Установлено, что при 100–120 °С в абсолютном толуоле указанный азид в результате перегруппировки Курциуса превращается в соответствующий изоцианат, который со спиртами, аминами и гидразидами образует новые производные карбаминовой кислоты **6a–g**, мочевины **7a–k** и семикарбазида **8a–d**, содержащие тиазолиновый фрагмент.

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа и спектров ЯМР ¹H (табл. 1 и 2). Строение азида **5** согласуется также с данными ИК спектра (табл. 1).

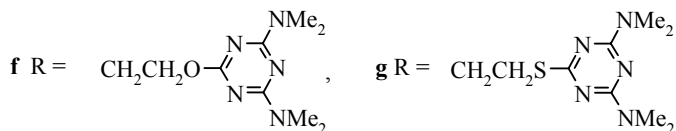
Характеристики соединений 2–5

Со- еди- нение	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., ° С	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д.	Вы- ход, %
		N	S			
2a	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃ S ₃	<u>12.49</u> 12.25	<u>28.25</u> 27.99	208–210	2.67 (3H, c, 4-CH ₃); 3.62 (3H, c, 3-CH ₃); 7.25–7.85 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.60 (1H, уш. с, NH); 10.42 (1H, уш. с, NH)	90
2b	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃ S ₃	<u>11.54</u> 11.76	<u>26.62</u> 26.89	212–214	2.38 (3H, c, <u>CH</u> ₃ -C ₆ H ₄); 2.65 (3H, c, 4-CH ₃); 3.62 (3H, c, 3-CH ₃); 7.20–7.72 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.45 (1H, уш. с, NH); 10.28 (1H, уш. с, NH)	82
2c	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ S ₃	<u>11.47</u> 11.13	<u>25.71</u> 25.43	190–191	2.65 (3H, c, 4-CH ₃); 3.63 (3H, c, 3-CH ₃); 7.27–7.70 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.55 (1H, уш. с, NH); 10.35 (1H, уш. с, NH)	80
2d	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ S ₃	<u>11.00</u> 11.32	<u>26.22</u> 25.88	200–202	2.36 (3H, c, <u>CH</u> ₃ C ₆ H ₃); 2.40 (3H, c, <u>CH</u> ₃ C ₆ H ₃); 2.65 (3H, c, 4-CH ₃); 3.60 (3H, c, 3-CH ₃); 7.15–7.67 (3H, м, C ₆ H ₃); 9.55 (1H, уш. с, NH); 10.30 (1H, уш. с, NH)	82
2e	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₄ S ₃	<u>14.29</u> 14.00	<u>23.75</u> 24.00	235–237	2.12 (3H, c, COCH ₃); 2.66 (3H, c, 4-CH ₃); 3.62 (3H, c, 3-CH ₃); 7.25–7.80 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.60 (1H, уш. с, NH); 10.70 (1H, уш. с, NH); 11.45 (1H, уш. с, NH)	87
3	C ₇ H ₁₀ N ₄ OS ₃	<u>21.61</u> 21.37	<u>37.00</u> 36.64	218–219	2.62 (3H, c, 4-CH ₃); 3.65 (3H, c, 3-CH ₃); 7.40 (2H, уш. с, NH ₂); 9.23 (1H, уш. с, NH); 9.85 (1H, уш. с, NH)	61
4	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂ S ₃	<u>15.51</u> 15.30	<u>25.82</u> 26.23	232–233	2.70 (3H, c, 4-CH ₃); 3.70 (3H, c, 3-CH ₃); 7.45–8.10 (5H, м, C ₆ H ₅); 10.50 (1H, о. ш. с, NH); 11.50 (1H, о. ш. с, NH); 12.60 (1H, о. ш. с, NH)	78
5*	C ₆ H ₆ N ₄ OS ₂	<u>26.42</u> 26.17	<u>29.57</u> 29.91	109–110		91

* ИК спектр, ν, см⁻¹: 2140 (N₃), 1660 (C = C), 1550 (C = S).

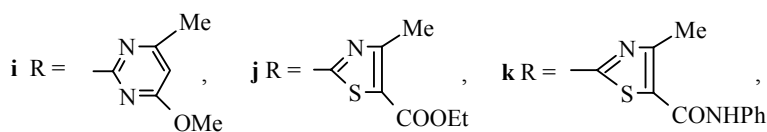


6 a R = Et; **b** R = Pr-*i*; **c** R = Ph; **d** R = (CH₂)₂Cl; **e** R = (CH₂)₂NMe₂;



7 a R = Bu-*t*; **b** R = Ph; **c** R = C₆H₄Cl-2; **d** R = C₆H₄Cl-4; **e** R = C₆H₃Cl₂-2,4;

f R = (CH₂)₂OPh; **g** R = (CH₂)₂OC₆H₄Me-4; **h** R = (CH₂)₂OC₆H₃Cl₂-2,4;



8 a R = SO₂Ph; **b** R = SO₂C₆H₄Me-4; **c** R = SO₂C₆H₄NHAc-4; **d** R = Ac

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H снимали на приборе Mercury-300 (300 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. ИК спектр зарегистрировали на приборе UR-20 (паста в вазелиновом масле). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент ацетон-гексан, 2:1.

Арилсульфонилгидразиды 3,4-диметил-2-тиоксотиазолин-5-карбоновой кислоты 2a-e. К раствору 10 ммоль арилсульфохлорида в 5 мл пиридина при 0 °С и перемешивании порциями добавляют 2.03 г (10 ммоль) гидразида **1**. Смесь выдерживают 2 сут при 20–25 °С, затем добавляют 20 мл ледяной воды, выделившиеся кристаллы соединения **2a-e** отфильтровывают и перекристаллизовывают из 25% EtOH.

Тиосемикарбазид 3,4-диметил-2-тиоксотиазолин-5-карбоновой кислоты (3). Смесь 2.03 г (10 ммоль) гидразида **1**, 1.25 г (15 ммоль) NH₄SCN и 1.2 мл (15 ммоль) 36% HCl в 10 мл EtOH кипятят 1 ч. Затем отгоняют EtOH, остаток обрабатывают 10 мл H₂O, выпавшие кристаллы отфильтровывают. Получают 1.6 г соединения **3**.

Бензоилтиосемикарбазид 3,4-диметил-2-тиоксотиазолин-5-карбоновой кислоты (4). К раствору 0.84 г (11 ммоль) NH₄SCN в 10 мл сухого диоксана порциями добавляют 1.4 г (10 ммоль) PhCOCl. Полученную смесь кипятят 15 мин и затем добавляют к

ней

Характеристики соединений 6–8

Со- еди- нение	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д. (КССВ, J, Гц)	Вы- ход, %
		N	S			
6a	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S ₂	<u>12.34</u> 12.07	<u>27.09</u> 27.59	115–117	1.30 (3H, т, J = 6.0, CH ₃); 2.20 (3H, с, 4-CH ₃); 3.60 (3H, с, 3-CH ₃); 4.15 (2H, к, J = 6.0, CH ₂); 9.62 (1H, уш. с, NH)	73
6b	C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂	<u>11.71</u> 11.38	<u>26.41</u> 26.02	133–135	1.30 (6H, к, J = 6.2, 2-CH ₃); 2.20 (3H, с, 4-CH ₃); 3.58 (3H, с, 4-CH ₃); 3.58 (3H, с, 3-CH ₃); 4.90 (1H, м, J = 6.2, CH); 9.50 (1H, уш. с, NH)	65
6c	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S ₂	<u>9.81</u> 10.00	<u>22.54</u> 22.86	136–138	2.27 (3H, с, 4-CH ₃); 3.62 (3H, с, 3-CH ₃); 7.10–7.42 (5H, м, C ₆ H ₅); 10.18 (1H, уш. с, NH)	71
6d	C ₈ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ S ₂	<u>10.77</u> 10.51	<u>23.76</u> 24.02	156–158	2.21 (3H, с, 4-CH ₃); 3.60 (3H, с, 3-CH ₃); 3.77 (2H, т, J = 5.5, CH ₂ Cl); 4.36 (2H, т, J = 5.5, OCH ₂); 9.82 (1H, уш. с, NH)	85
6e	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂	<u>15.54</u> 15.27	<u>22.90</u> 23.27	110–111	2.20 (3H, с, 4-CH ₃); 2.23 (6H, с, N(CH ₃) ₂); 2.55 (2H, т, J = 5.5, NCH ₂); 3.58 (3H, с, 4-CH ₃); 4.18 (2H, т, J = 5.5, OCH ₂); 9.62 (1H, уш. с, NH)	92
6f	C ₁₅ H ₂₃ N ₇ O ₃ S ₂	<u>24.09</u> 23.73	<u>15.83</u> 15.50	180–182	2.20 (3H, с, 4-CH ₃); 3.10 (12H, с, N(CH ₃) ₂); 3.62 (3H, с, 3-CH ₃); 4.38–4.50 (4H, м, OCH ₂ CH ₂ O); 9.90 (1H, уш. с, NH)	83
6g	C ₁₅ H ₂₃ N ₇ O ₂ S ₃	<u>22.63</u> 22.84	<u>22.71</u> 22.38	139–140	2.20 (3H, с, 4-CH ₃); 3.12 (12H, с, N(CH ₃) ₂); 3.28 (2H, т, J = 5.8, SCH ₂); 3.60 (3H, с, 3-CH ₃); 4.35 (2H, т, J = 5.8, OCH ₂); 9.68 (1H, уш. с, NH)	90
7a	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ OS ₂	<u>16.41</u> 16.22	<u>25.02</u> 24.71	215–218	1.30 (9H, с, 3-CH ₃); 2.20 (3H, с, 4-CH ₃); 3.58 (3H, с, 3-CH ₃); 6.0 (1H, уш. с, NH); 8.40 (1H, уш. с, NH)	86
7b	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ OS ₂	<u>15.30</u> 15.05	<u>22.58</u> 22.94	226–228 (гексан– PhH, 1:1)	2.25 (3H, с, 4-CH ₃); 3.60 (3H, с, 3-CH ₃); 6.90–7.45 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.80 (1H, уш. с, NH); 9.06 (1H, уш. с, NH)	94
7c	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ OS ₂	<u>13.59</u> 13.40	<u>20.75</u> 20.42	275–276 (EtOH)	2.22 (3H, с, 4-CH ₃); 3.58 (3H, с, 3-CH ₃); 7.03–7.50 (4H, м, H _{Ar}); 8.75 (1H, уш. с, NH); 9.25 (1H, уш. с, NH)	95

7d	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ OS ₂	<u>13.47</u> 13.40	<u>20.06</u> 20.42	234–236 (EtOH)	2.20 (3H, c, 4-CH ₃); 3.60 (3H, c, 3-CH ₃); 7.00–7.48 (4H, м, H _{Ar}); 8.72 (1H, уш. с, NH); 9.15 (1H, уш. с, NH)	92
7e	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ OS ₂	<u>11.84</u> 12.07	<u>18.82</u> 18.39	249–250 (PhMe)	2.20 (3H, c, 4-CH ₃); 3.62 (3H, c, 3-CH ₃); 7.15–7.55 (4H, м, H _{Ar}); 8.90 (1H, уш. с, NH); 9.18 (1H, уш. с, NH)	91
7f	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂	<u>12.75</u> 13.00	<u>20.22</u> 19.81	137–138 (PhH)	2.20 (3H, c, 4-CH ₃); 3.52 (2H, м, NCH ₂); 3.60 (3H, c, 3-CH ₃); 4.12 (2H, т, <i>J</i> = 5.6, OCH ₂); 6.50 (1H, т, <i>J</i> = 5.4, NH); 6.90–7.25 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.80 (1H, уш. с, NH)	93
7g	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ S ₂	<u>12.69</u> 12.46	<u>18.59</u> 18.99	189–190 (70% EtOH)	2.12 (3H c, CH ₃ -Ar); 3.55 (2H, м, NCH ₂); 3.60 (3H, c, 3-CH ₃); 4.10 (2H, т, <i>J</i> = 5.6, OCH ₂); 6.60 (1H, т, <i>J</i> = 5.4, NH); 6.85–7.22 (4H, м, H _{Ar}); 8.92 (1H, уш. с, NH)	85
7h	C ₁₄ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ S ₂	<u>11.05</u> 10.71	<u>16.71</u> 16.33	195–197 (PhH)	2.20 (3H, c, 4-CH ₃); 3.55 (2H, м, NCH ₂); 3.58 (3H, c, 3-CH ₃); 4.10 (2H, т, <i>J</i> = 5.5, OCH ₂); 6.42 (1H, т, <i>J</i> = 5.4, NH); 7.10–7.35 (3H, м, H _{Ar}); 8.75 (1H, уш. с, NH)	66
7i	C ₁₂ H ₁₅ N ₅ O ₂ S ₂	<u>21.76</u> 21.54	<u>19.28</u> 19.69	246–247	2.21 (3H, c, 4-CH ₃); 2.48 (3H, c, CH ₃ -Ar); 3.60 (3H, c, 3-CH ₃); 3.72 (3H, c, OCH ₃); 6.95 (1H, c, H _{Het}); 9.15 (1H, уш. с, NH); 10.25 (1H, уш. с, NH)	96
7j	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₃ S ₃	<u>14.83</u> 15.05	<u>26.26</u> 25.81	266–267 (Me ₂ CO)	1.35 (3H, т, <i>J</i> = 6.2, CH ₃); 2.23 (3H, c, 4-CH ₃); 2.53 (3H, c, 4-CH ₃); 3.60 (3H, c, 3-CH ₃); 4.23 (2H, к, <i>J</i> = 6.2, CH ₂); 9.28 (1H, уш. с, NH); 10.50 (1H, ш. с, NH)	90
7k	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂ S ₃	<u>16.39</u> 16.71	<u>23.48</u> 22.91	265–266 кипяч. (EtOH)	2.25 (3H, c, 4-CH ₃); 2.55 (3H, c, 4-CH ₃); 6.95–7.72 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.22 (1H, уш. с, NH); 9.58 (1H, c, NH); 10.72 (1H, ш. с, NH)	85
8a	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₃ S ₃	<u>15.29</u> 15.64	<u>27.17</u> 26.82	210–211	2.42 (3H, c, 4-CH ₃); 3.60 (3H, c, 3-CH ₃); 7.45–7.90 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.70 (1H, уш. с, NH); 10.42 (1H, уш. с, NH)	97
8b	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₃ S ₃	<u>14.76</u> 15.05	<u>26.11</u> 25.81	184–185	2.10 (3H, c, CH ₃ -Ar); 2.45 (3H, c, 4-CH ₃); 3.60 (3H, c, 3-CH ₃); 7.25–7.77 (4H, м, Ar); 8.50 (1H, c, NH); 8.62 (1H, уш. с, NH); 9.40 (1H, c, NH)	96
8c	C ₁₄ H ₁₇ N ₅ O ₄ S ₃	<u>17.12</u> 16.87	<u>22.85</u> 23.13	178–180	2.05 (3H, c, COCH ₃); 2.45 (3H, c, 4-CH ₃); 3.58 (3H, c, 3-CH ₃); 7.60–8.00 (4H, м, Ar); 8.20 (1H, уш. с, NH); 8.55 (1H, c, NH); 8.70 (1H, уш. с, NH); 9.35 (1H, ш. с, NH)	90
8d	C ₈ H ₁₂ N ₄ O ₂ S ₂	<u>21.86</u> 21.54	<u>25.00</u> 24.62	218–220	2.02 (3H, c, COCH ₃); 2.45 (3H, c, 4-CH ₃); 3.60 (3H, c, 3-CH ₃); 8.30 (1H, уш. с, NH); 8.62 (1H, уш. с, NH); 8.75 (1H, ш. с, NH)	96

небольшими порциями 2.03 г (10 ммоль) гидразида **1** с такой скоростью, чтобы продолжалось спокойное кипение. После охлаждения реакционной массы к ней приливают 20 мл воды и отфильтровывают осадок. Получают 2.88 г соединения **4**.

Азид 3,4-диметил-2-тиоксотиазолин-5-карбоновой кислоты (5). К суспензии 2.03 г (10 ммоль) гидразида **1** в 30 мл воды прибавляют 1.75 г (25 ммоль) NaNO_2 и затем при 0 °С медленно порциями добавляют 1.50 г (25 ммоль) AcOH . Смесь перемешивают при 20–25 °С в течение 3 ч. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 30 мл H_2O , сушат на воздухе и получают 1.95 г азида **5**.

Эфиры 3,4-диметил-2-тиоксотиазолин-5-карбаминовой кислоты 6a–g, N-алкил-(арил, гетерил)-N'-(3,4-диметил-2-тиоксотиазолинил-5)мочевины 7a–k, 1-(3,4-диметил-2-тиоксотиазолинил-5)-4-ацетил(арилсульфонил)семикарбазиды 8a–d. Суспензию 2.14 г (10 ммоль) азида **5** и 10 ммоль нуклеофила (спирта, амина или замещенного гидразида) в 10 мл абсолютного толуола (в случае алифатических спиртов последние являются растворителями) выдерживают в присутствии каталитических количеств пиридина при 100–120 °С в течение 2 ч. После охлаждения реакционной массы осадок продукта отфильтровывают и промывают петролейным эфиром. Большинство продуктов **7** дополнительно очищают перекристаллизацией (растворитель указан в табл. 2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. В. Довлатян, К. А. Элиазян, В. А. Пивазян, А. П. Енгоян, *ХГС*, 1409 (2003).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва, 1996, **2**, с. 319.
3. Н. Н. Мельников, *Пестициды*, Химия, Москва, 1987, 326.
4. В. А. Мамедов, И. Х. Ризванов, И. А. Нуретдинов, Ю. Я. Ефремов, *ХГС*, 987 (1994).

Армянская сельскохозяйственная академия,
Ереван 375009
e-mail: vdovlat@netsys.am

Поступило в редакцию 13.02.2003
После доработки 15.12.2003