А. Ю. Лякина, И. В. Михура, И. С. Попова, А. А. Формановский

ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ 2-МЕТИЛ-1,3-ТИАЗОЛОВ

Конденсация алифатических и карбоциклических α-бромкетонов с тиоацетамидом в этаноле обычно приводит к замещенным или конденсированным 2-метил-1,3-тиазолам, однако в ряде случаев целевые соединения удается получить только в пиридине.

Ключевые слова: α-бромкетоны, диоксандибромид, 2-метил-1,3-тиазолы, тиоацетамид, конденсация Ганча.

Соединения тиазольного ряда представляют интерес в связи с их высокой фармакологической активностью. Тиазольный цикл является существенным структурным компонентом соединений, которые являются действующими веществами некоторых диуретиков, антигельминтных и антигистамин-ных препаратов [1], митодепрессантов и митостатиков [2], антипарази-тарных, жаропонижающих и противовирусных препаратов [2, 3]. Тиазолы используют в качестве антиоксидантов и промоторов вулканизации [2], красителей [3–5], а также в производстве полимеров [2–4].

2-Метилтиазолы применяются как синтоны для получения альдегидов и спиртов [6], тиазолиевые соли могут быть использованы для получения ацилоинов и бензоинов [7].

Цель нашей работы – получение 2,5-диметил-1,3-тиазолов, содержащих заместители в положении 4, а также конденсированных 2-метил-1,3-тиазолов, необходимых для последующей функционализации их по группе 2-CH₃. Все соединения получены методом Ганча из α-бромкетонов и тиоацетамида:



а R = p-FC₆H₄; **b** R = o-FC₆H₄; **c** R = m-ClC₆H₄; **d** R = p-MeC₆H₄; **e** R = p-MeOC₆H₄; **f** R = 2-тиенил



3 a R = 6-MeO; b R = 7-MeO; **4** a R = 7-MeO; b R = 8-MeO

Описанные методы получения α-бромкетонов с помощью радикального бромирования молекулярным бромом или N-бромсукцинимидом не всегда приводят к целевым соединениям с хорошими выходами. Мы использовали во всех случаях бромирование с помощью диоксандибромида в эфире [8]. Выходы всех соединений **1а–f**, **3а**,**b**, **5**, **7** и **9** количественные, для конденсации с тиоацетамидом полученные α-бромкетоны использовались без дополнительной очистки.

Было испробовано несколько способов получения 2-бром-1-(6-метокси-2-нафтил)пропанона (**1g**): обрабатывали соответствующий кетон 1) диоксандибромидом в CH₂Cl₂, 2) диоксандибромидом в CH₂Cl₂ в присутствии CaCO₃, 3) пербромидом (фенил)триметиламмония в TГФ. Во всех случаях образуется 2-бром-1-(5-бром-6-метокси-2-нафтил)пропанон (**5**), несмотря на утверждения авторов [9], что при взаимодействии 1-(6-метокси-2-нафтил)пропанона с пербромидом (фенил)триметиламмония в ТГФ должен образоваться 2-бром-1-(6-метокси-2-нафтил)пропанон (**1g**).

Последующая обработка 2-бром-1-(5-бром-6-метокси-2-нафтил)пропанона (5) тиоацетамидом в этаноле по стандартной методике приводит к образованию 4-(5-бром-6-метокси-2-нафтил)-2,5-диметил-1,3-тиазола (6). Нам не удалось удалить атом брома из нафталинового цикла соединения 6 – оно не вступает в реакцию с металлическим магнием (была предпринята попытка синтеза реактива Гриньяра аналогично методике синтеза метоксинафтилмагнийбромида [10]).



Взаимодействие 2-бромциклооктанона (7) и 2-бромбензосуберона (9) 1245

с тиоацетамидом в этаноле приводит к образованию элементной серы и исходных кетонов, не содержащих бром. Целевые тиазолы, по данным ГЖХ, образуются в следовых количествах. Соединения **8** и **10** удается синтезировать с удовлетворительными выходами, проводя синтез Ганча в пиридине.



В спектрах ЯМР ¹Н соединений **2а**–**f** более слабопольным оказывается сигнал протонов группы 2-CH₃ (2.60–2.65), сигнал группы протонов 5-CH₃ проявляется в области 2.30–2.45 м. д., причем в ряде случаев (для соединений **2b**,**e**–**f**) наблюдается расщепление этого сигнала ($J = 3 \Gamma \mu$), вероятно, за счет взаимодействия с близлежащим протоном бензольного кольца. Положение и мультиплетности сигналов бензольного кольца соответствуют характеру замещения.

В масс-спектрах полученных соединений присутствуют интенсивные пики молекулярных ионов. Распад соединений, по-видимому, начинается с отщепления молекулы ацетонитрила (*m*/*z* 41), т. е. непосредственно с распада тиазольного цикла. Альтернативным путем распада молекулярного иона является отщепление частицы с массой 15 (предположительно 2-метильной группы) с сохранением тиазольного ядра.

В масс-спектре соединения **10** не наблюдается отщепления молекулы ацетонитрила от молекулярного иона. Интенсивный пик с *m/z* 141 пред-положительно соответствует бензотропилий-катиону.

Таким образом, показано, что бромирование замещенных алифатических и карбоциклических кетонов по α -положению протекает практически с количественным выходом и в мягких условиях при использовании в качестве бромирующего агента диоксандибромида в эфире. Бромирование 1-(6-метокси-2-нафтил)пропанона протекает как дизамещение – в алифатической цепи и по положению 5 нафталинового фрагмента, независимо от способа бромирования. Последующая конденсация полученных α -бромкетонов с тиоацетамидом в этаноле обычно дает соответствующие 2-метил-1,3-тиазолы. Однако в ряде случаев в реакции конденсации в качестве растворителя необходимо использовать пиридин вместо этанола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н регистрировали на спектрометре Varian UNITY INOVA (400 МГц) в CDCl₃, относительно остаточных протонов растворителя. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре GQ Finnegan, оборудованном капиллярной колонкой DB-5MS фирмы J&W Scientific (30 м × 0.25 мм, фаза 0.25 μ 5% фенилполисилоксан), энергия ионизации электронов 70 эВ.

Растворители перед использованием при необходимости очищали и сушили по известным методикам. Синтез α-бромкетонов **1a,d–f**, **3a–b**, **5**, **7** и **9** проводили по методике [8]. Их характеристики соответствовали приведенным в работах [11–19].

Синтез а-бромкетонов 1b-с (общая методика). В раствор 0.3 моль кетона в 150 мл сухого эфира вносят 3 г диоксандибромида и нагревают реакционную смесь до обесцвечивания раствора. Затем при ~20 °C в течение 20 мин прибавляют 74.4 г (0.3 моль) диоксандибромида, перемешивают 1 ч до прекращения выделения HBr, промывают последовательно водой (2 × 500 мл) и насыщенным водным раствором NaCl, сушат над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривают в вакууме, полученное вещество используют без дополнительной очистки.

2-Бром-1-(2-фторфенил)-1-пропанон (1b). Выход 100%. Масло. Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (*J*, Гц): 8.26–7.06 (4H, м, C₆H₄); 5.47 (1H, к, *J* = 9.0, CH); 2.10 (3H, д, *J* = 9.0, CH₃). Найдено, %: С 46.87; Н 3.50. С₉H₈BrFO. Вычислено, %: С 46.78; Н 3.49.

2-Бром-1-(3-хлорфенил)-1-пропанон (1с). Выход 100%. Масло. Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (*J*, Гц): 7.53–7.35 (4H, м, С₆Н₄); 5.65 (1H, к, *J* = 9.0, CH); 2.15 (3H, д, *J* = 9.0, CH₃). Найдено, %: С 43.70; Н 3.35; Br 32.28; Cl 14.32. С₉Н₈BrClO. Вычислено, %: С 43.67; Н 3.26; Br 32.28; Cl 14.32.

Получение замещенных 2-метил-1,3-тиазолов 2а–f, 6 (общая методика). К 0.3 моль α -бромкетона прибавляют 0.33 моль тиоацетамида и 100 мл этанола. После непродолжительного нагревания реакция протекает экзотермически. По окончании самопроизвольного кипения реакционную смесь кипятят еще 6–13 ч, разбавляют водой, упаривают этанол, добавляют 50 мл воды и доводят pH до 9 раствором NaOH, экстрагируют эфиром (3 × 100 мл) или CH₂Cl₂, экстракт промывают водой, насыщенным водным раствором NaCl, сушат Na₂SO₄. Растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Соединения 2f и 6 очищают хроматографически (SiO₂, бензол).

Соединения 4а,b. Реакционную смесь кипятят 1 ч, после чего добавляют 25 мл конц. HCl. Выпавший осадок отделяют, высушивают, суспендируют в 50 мл воды и доводят pH до 10, добавляя твердый NaOH. Полученный раствор экстрагируют этилацетатом (3×100 мл), сушат Na₂SO₄. Растворитель удаляют в вакууме, остаток хроматографируют (SiO₂, CHCl₃) и получают соединения 4a,b.

Соединения 8 и 10 получают аналогично соединениям 4a,b, но в качестве растворителя вместо этанола используют пиридин.

2,5-Диметил-4-(4-фторфенил)-1,3-тиазол (2а). Выход 82%, т. кип. 132–133 °С (5 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (*J*, Гц): 7.56 (2Н, д. д, *J* = 8.6, *J* = 6.0, Н_{аром}-3,5); 7.07 (2Н, д. д, *J* = 8.6, *J* = 8.6, H_{аром}-2, 6); 2.63 (3H, с, 2-CH₃); 2.44 (3H, с, 5-CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{0тн}, %): 208 [M+1]⁺ (13); 207 [M]⁺ (100); 206 [M–1]⁺ (23); 166 (63); 133 (23); 122 (27); 107 (12). Найдено, %: С 63.79; Н 4.87; N 6.70. С₁₁Н₁₀FNS. Вычислено, %: С 63.74; Н 4.86; N 6.76.

2,5-Диметил-4-(2-фторфенил)-1,3-тиазол (2b). Выход 83%, т. кип. 101–102 °C (0.5 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д. (*J*, Гц): 7.45 (H, т, *J* = 7.7, H_{аром}-4); 7.25 (H, м, H_{аром}-6); 7.13 (H, т, *J* = 7.7, H_{аром}-3); 7.05 (H, т, *J* = 9.3, H_{аром}-5); 2.60 (3H, с, 2-CH₃); 2.27 (3H, д. *J* = 3.0, 5-CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 209 [M+2]⁺ (11); 208 [M+1]⁺ (28); 207 [M]⁺ (100); 206 [M–1]⁺ (27); 188 (10); 166 (80); 133 (50); 122 (54); 107 (23). Найдено, %: С 63.90; H 4.90; N 6.74. C₁₁H₁₀FNS. Вычислено, %: С 63.74; H 4.86; N 6.76.

2,5-Диметил-4-(3-хлорфенил)-1,3-тиазол (**2**с). Выход 76%, т. кип. 130–131 °С (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (*J*, Гц): 7.26 (1Н, д. д, *J* = 3.7, *J* = 3.7, H_{аром}-2); 7.47 (1Н, д. д, *J* = 7.4, *J* = 7.4, *J* = 3.7, H_{аром}-4); 7.30 (1Н, д. д, *J* = 7.4, *J* = 7.4, H_{аром}-6); 7.24–7.28 (1Н, м, H_{аром}-5); 2.63 (3H, с, 2-CH₃); 2.46 (3H, с, 5-CH₃). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 226 [M+3]⁺ (5); 225 [M+2]⁺ (39); 224 [M+1]⁺ (30); 223 [M]⁺ (100); 222 [M–1]⁺ (52); 182 (56); 147 (47); 1247

138 (19); 102 (16). Найдено, %: С 59.06; Н 4.50; СІ 15.95; N 6.20; S 14.41. С₁₁H₁₀CINS. Вычислено, %: С 59.055; Н 4.51; СІ 15.85; N 6.26; S 14.33.

2,5-Диметил-4-(4-метилфенил)-1,3-тиазол (2d). Выход 58%, т. кип. 118–119 °С (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д. (*J*, Гц): 7.52 (2H, м, H_{аром}-2); 7.21 (2H, м, H_{аром}-3); 2.65 (3H, с, 2-CH₃); 2.47 (3H, д, *J* = 3.0, 5-CH₃); 2.37 (3H, с, CH₃–C₆H₅). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{0тн}, %): 204 [M+1]⁺ (26); 203 [M]⁺ (100); 202 [M–1]⁺ (48); 162 (85); 147 (31); 128 (22); 115 (18); 91 (19). Найдено, %: С 70.92; Н 6.55; N 6.91; S 15.60. С₁₂Н₁₃NS. Вычислено, %: С 70.89; Н 6.45; N 6.89; S 15.77.

2,5-Диметил-4-(4-метоксифенил)-1,3-тиазол (2е). Выход 63%, т. кип. 141–142 °С (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.53 (2Н, д. д, *J* = 7.7, *J* = 2.7, Н_{аром}-2); 6.92 (2Н, д. д, *J* = 7.7, *J* = 2.7, Н_{аром}-3); 3.80 (3H, с, CH₃O); 2.62 (3H, с, 2-CH₃); 2.43 (3H, д, *J* = 1.0, 5-CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 220 [M+1]⁺ (35); 219 [M]⁺ (100); 218 [M–1]⁺ (30); 204 (19); 178 (84); 163 (99); 135 (33); 102 (16); 91 (29). Найдено, %: С 65.75; Н 6.06; N 6.40; S 14.69. С₁₂Н₁₃NOS. Вычислено, %: С 65.72; Н 5.975; N 6.39; S 14.62.

2,5-Диметил-4-(2-тиенил)-1,3-тиазол (2f). Выход 57%. Масло, R_f 0.86 (Silufol UV-254, бензол–ацетон, 10:1). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д. (J, Γ ц): 7.19 (H, д. д, J = 3.8, J = 1.3, H_{Th} -5); 7.17 (H, д. д, J = 5.0, J = 1.0, H_{Th} -3); 6.96 (H, д. д, J = 5.0, J = 3.8, H_{Th} -4); 2.53 (3H, с, 2-CH₃); 2.42 (3H, с, 5-CH₃). Масс-спектр, m/z (I_{OTH} , %): 197 [M+2]⁺ (15); 196 [M+1]⁺ (19); 195 [M]⁺ (100); 154 (89); 153 (49); 139 (9); 121 (14); 110 (32); 95 (9). Найдено, %: C 55.48; H 4.72; N 7.31; S 32.95. С₉H₉NS₂. Вычислено, %: C 55.35; H 4.64; N 7.17; S 32.84.

2-Метил-7-метокси-4,5-дигидронафто[1,2-*d***][3,1]тиазол (4а). Выход 41%. Масло, R_f 0.6 (Silufol UV-254, бензол–ацетон, 10:1). Спектр ЯМР ¹Н, \delta, м. д. (J, \Gammaц): 7.80 (1Н, д, J = 8.4, H-9); 6.78 (1Н, д. д. J = 8.2, J = 3.0, H-8); 6.74 (1Н, д. J = 3.0, H-6); 3.70 (3H, с. CH₃O); 2.94 (4H, м, CH₂-CH₂); 2.70 (3H, с. 2-CH₃). Масс-спектр, m/z (I_{0тн}, %): 232 [M+1]⁺ (11); 231 [M]⁺ (100); 230 [M-1]⁺ (28); 216 (44); 189 (9); 175 (8); 158 (6); 147 (23); 145 (11); 115 (9); 103 (9). Найдено, %: С 67.56; Н 5.65; N 6.78; S 13.67. С₁₃Н₁₃NOS. Вычислено, %: С 67.50; Н 5.66; N 6.055; S 13.86.**

2-Метил-8-метокси-4,5-дигидронафто[1,2-*d***][3,1]тиазол (4b). Выход 55%. Масло,** *R_f* **0.63 (Silufol UV-254, бензол–ацетон, 10:1). Спектр ЯМР ¹Н, \delta, м. д. (***J***, Гц): 7.47 (1H, д,** *J* **= 3.0, H-9); 7.07 (1H, д,** *J* **= 8.2, H-6); 6.72 (1H, д. д,** *J* **= 8.2,** *J* **= 3.0, H-7); 3.65 (3H, с, CH₃O); 2.92 (4H, м, CH₂–CH₂); 2.70 (3H, с, 2-CH₃). Масс-спектр,** *m/z* **(***I***_{0тн}, %): 232 [M+1]⁺ (19); 231 [M]⁺ (100); 230 [M–1]⁺ (47); 216 (16); 200 (11); 189 (13); 175 (8); 147 (14); 145 (16); 115 (11); 102 (8). Найдено, %: C 67.51; H 5.67; N 6.00; S 13.77. С₁₃Н₁₃NOS. Вычислено, %: C 67.50; H 5.66; N 6.055; S 13.86.**

4-(5-Бром-6-метокси-2-нафтил)-2,5-диметил-1,3-тиазол (6). Выход 65%, т. пл. 135–137 °С. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д. (*J*, Гц): 8.24 (1Н, д, *J* = 8.7, Н_{аром}-1); 8.02 (1Н, д, *J* = 3.0, Н_{аром}-4); 7.86 (1Н, д, *J* = 3.0, Н_{аром}-8); 7.84 (1Н, д, *J* = 3.0, Н_{аром}-2); 7.25 (1Н, м, Н_{аром}-7); 4.02 (3H, с, CH₃O); 2.65 (3H, с, 2-CH₃); 2.55 (3H, с, 5-CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{0тн}, %): 349 (100); 347 (100); 334 (39); 332 (39); 306 (29); 293 (34); 291 (34); 265 (17); 263 (17); 212 (10); 184 (31); 152 (25); 134 (21); 113 (17). Найдено, %: С 57.42; Н 4.42; N 4.12. С₁₆Н₁₄ВгNOS. Вычислено, %: С 57.84; Н 4.25; N 4.22.

2-Метилциклоокта[*d*][1,3]тиазол (8). Выход 53%. Масло, R_f 0.44 (Silufol UV-254, бензол–ацетон, 10:1). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.70 (4Н, д. д, *J* = 13.2, *J* = 7.0, 4-, 9-CH₂); 2.50 (3H, с, 2-CH₃); 1.58 (4H, м, 5-, 8-CH₂); 1.30 (4H, м, 6-, 7-CH₂). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 182 [M+1]⁺ (13); 181 [M]⁺ (100); 180 [M-1]⁺ (3); 166 (14); 153 (95); 140 (55); 125 (54); 113 (42); 107 (55); 97 (44); 79 (41). Найдено, %: С 66.13; Н 8.30; N 7.89; S 7.24. C₁₀H₁₅NS. Вычислено, %: С 66.25; Н 8.34; N 7.73; S 17.69.

2-Метил-5,6-дигидро-4H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d***][3,1**]тиазол (**10**). Выход 56%. Масло, R_f 0.71 (Silufol UV-254, бензол–ацетон, 10:1). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д. (J, Γ ц): 8.00 (1H, д, J = 8, H_{apom} -7); 7.29 (1H, м, H_{apom} -10); 7.18 (2H, м, H_{apom} -8, 9); 2.90 (2H, т, J = 7.0, 4-CH₂); 2.76 (2H, м, 6-CH₂); 2.68 (2H, с, 2-CH₃); 2.60 (2H, м, 6-CH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{oтн}$, %): 216 [M+1]⁺ (28); 215 [M]⁺ (100); 214 [M-1]⁺ (37); 200 (30); 182 (25); 173 (49); 141 (59); 128 (30); 115 (36). Найдено, %: С 72.57; Н 6.12; N 6.35; S 14.45. C₁₃H₁₃NS. Вычислено, %: C 72.52; H 6.09; N 6.51; S 14.90.

- 1. *Pharmaceutical Substances*, D. Reichert, B. Kutscher, J. Engel, A. Kleeman (Eds.), Theime, Sttugert, 2004.
- 2. P. Haacke, L. P. Bausher, J. P. McNeal, J. Am. Chem. Soc., 93, 7045 (1971).
- 3. F. Kurtzer, *Sulphur, Selenium and Tellurium (Special Periodical Reports)*, The Chemical Society, London, 1970, **1**, pt 13.
- 4. F. Kurtzer, *Sulphur, Selenium and Tellurium (Special Periodical Reports)*, The Chemical Society, London, 1975, **3**, pt 14.
- 5. M. Fiorentino, L. Testaferri, M. Tiecco, L. Troisi, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 317 (1977).
- 6. L. J. Altman, S. L. Richheimer, Tetrahedron Lett., 4709 (1971).
- 7. H. Stetter, R. J. Ramsch, H. Kuhlmann, Synthesis, 733 (1976).
- 8. А. Н. Кост, П. Б. Терентьев, *ЖОХ*, **29**, 338 (1959).
- 9. A. Marquet, J. Jacques, Bull. Soc. Chim. Fr., 90 (1962).
- 10. Л. Титце, Т. Айхер, Препаративная органическая химия, Мир, Москва, 1999, 410.
- 11. K. Kraft, F. Dengel, Chem. Ber., 85, 577 (1952).
- 12. A. L. Wilds, A. L. Meader, J. Org. Chem., 13, 763 (1948).
- 13. А. В. Домбровский, М. И. Шевчук, В. П. Кравец, ЖОХ, 32, 2278 (1962).
- 14. Ю. Б. Волькенштейн, Я. Л. Гольдфарб, ДАН, 138, 115 (1961).
- 15. T. R. Kasturi, T. Aranahalam, Can. J. Chem., 46, 3625 (1968).
- 16. E. Mosettig, E. L. May, J. Org. Chem., 5, 528 (1940).
- 17. A. C. Cope, H. E. Johnston, J. Am. Chem. Soc., 79, 3888 (1957).
- 18. F. Ramirez, A. F. Kirby, J. Am. Chem. Soc., 75, 6026 (1953).
- 19. E. Ott, D. S. Tarbell, J. Am. Chem. Soc., 74, 6266 (1952).

Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва 117997 e-mail: synorg@ibch.ru Поступило в редакцию 28.04.2004