

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

ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАЗОЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

1. N-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2-АМИНО-4-МЕТИЛТИАЗОЛ-5-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Ацилированием этилового эфира и анилида 2-амино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты получены 2-ацетил(арилсульфонил)аминопроизводные. Метилированием ацетил-аминотиазола и последующим деацетилированием получена 2-метиламино-4-метилтиазол-5-карбоновая кислота, далее превращенная в эфиры. На основе исходных этилового эфира и анилида тиазол-2-карбоновой кислоты синтезированы 2-диметиламиноформимино- и 2-хлорбензолсульфонилуреидопроизводные.

Ключевые слова: амино-, ациламино-, диметиламиноформиминотиазолы, тиазол-5-карбоновая кислота и эфиры.

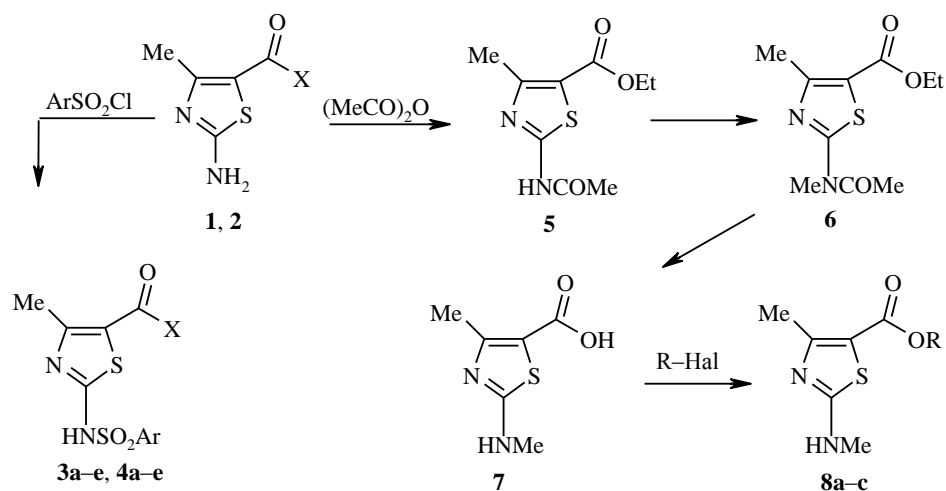
В продолжение исследований по синтезу и изучению производных тиазолин-5-карбоновой кислоты [1] нам показался перспективным поиск новых пестицидов и лекарственных средств среди продуктов, полученных на основе доступных этилового эфира и анилида 2-амино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты (**1**, **2**) [2].

В настоящей статье описаны некоторые превращения соединений **1**, **2** по аминогруппе. Ацилирование ароматических и гетероциклических аминов может привести как к проявлению, так и усилению биологической активности соединений [3]. В этой связи нами изучено ацилирование соединений **1**, **2**, которые способны к амино-иминной таутомерии, и поэтому могут реагировать как в аминной, так и в иминной форме, как это имеет место с их ближайшим аналогом – 2-аминотиазолом [4].

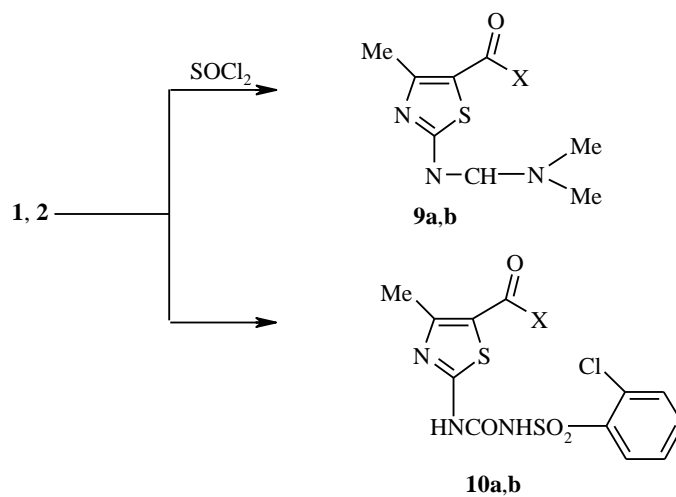
Показано, что в среде уксусного ангидрида или под действием арилсульфохлоридов в пиридине соединения **1** и **2** реагируют региоселективно с образованием исключительно ациламинотиазолов **3a–e**, **4a–e** и **5**. Последний, будучи NH-кислотой, легко метилируется до соединения **6**, деацетилирование которого приводит к 2-метиламино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоте (**7**) и далее некоторым ее эфирам **8a–c**.

С целью получения N,N'-тионилди(аминотиазола), представляющегося в качестве возможного фунгицида, изучено действие хлористого тионила на соединения **1**, **2**. Было установлено, что вместо ожидаемых тионилди(аминотиазолов) образуются 2-N-диметиламиноформиминопроизводные **9a,b** – продукты конденсации соединений **1**, **2** с растворителем (ДМФА).

Установлено также, что аминотиазолы **1**, **2** под действием 2-хлорбензолсульфонилоцианата образуют соединения **10a,b**, которые являются родственными высокоактивному гербициду тиаметрунметилу (гармони) [6] и поэтому могут представлять определенный интерес.



1, **3a-e** X = OEt, **2**, **4a-e** X = NHPh; **3**, **4 a** Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeC₆H₄, **c** Ar = 2-ClC₆H₄,
d Ar = 2,5-Me₂C₆H₃, **e** Ar = 4-AcNHC₆H₄; **8 a** R = CH₂Ph, **b** R = CH₂COOMe,
c R = (CH₂)₂OPh



9, **10 a** X = OEt, **b** X = NHPh

Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений 3а–е, 4а–е

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %		Т. пл., °С	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д.	Выход, %
		Вычислено, %				
		N	S			
3a	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ S ₂	<u>8.80</u> 8.59	<u>19.27</u> 19.63	157–158	1.38 (3H, т, <i>J</i> = 6.5, <u>CH₃CH₂</u>); 2.43 (3H, с, CH ₃); 4.27 (2H, к, <i>J</i> = 6.5, CH ₂); 7.43–7.83 (5H, м, Ph); ≈12.50 (1H, о. ш. с, NH)	77
3b	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₂	<u>8.41</u> 8.24	<u>19.12</u> 18.82	198–200	1.36 (3H, т, <i>J</i> = 6.5, <u>CH₃CH₂</u>); 2.00 (3H, с, <u>CH₃-Ar</u>); 2.42 (3H, с, CH ₃); 4.17 (2H, к, <i>J</i> = 6.5, CH ₂); 7.22–7.75 (4H, м, Ar); 12.20 (1H, ш. с, NH)	76
3c	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₄ S ₂	<u>7.93</u> 7.77	<u>17.31</u> 17.75	192–194	1.30 (3H, т, <i>J</i> = 6.5, <u>CH₃CH₂</u>); 2.50 (3H, с, CH ₃); 4.25 (2H, к, <i>J</i> = 6.5, <u>CH₂CH₃</u>); 7.60–8.20 (4H, м, Ar); 12.30 (1H, ш. с, NH)	80
3d	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂	<u>7.76</u> 7.91	<u>18.40</u> 18.08	174–175	1.35 (3H, т, <i>J</i> = 6.5, <u>CH₃CH₂</u>); 2.08 (3H, с, CH ₃); 2.20 (3H, с, CH ₃); 2.45 (3H, с, CH ₃); 4.22 (2H, к, <i>J</i> = 6.5, CH ₂); 7.70–8.10 (3H, м, Ar); 12.20 (1H, ш. с, NH)	86
3e	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₅ S ₂	<u>11.22</u> 10.97	<u>17.09</u> 16.71	136–137	1.38 (3H, т, <i>J</i> = 6.5, <u>CH₃CH₂</u>); 2.08 (3H, с, C(=O)CH ₃); 2.40 (3H, с, CH ₃); 4.25 (2H, к, <i>J</i> = 6.5, CH ₂); 7.70 (4H, с, Ar); 10.02 (1H, с, NHC=O); 12.90 (1H, о. ш. с, NHSO ₂)	79
4a	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃ S ₂	<u>11.45</u> 11.26	<u>17.59</u> 17.16	222–224	2.45 (3H, с, CH ₃); 7.10–7.80 (10H, м, 2Ph); 10.10 (1H, с, NH); 12.40 (1H, ш. с, NHSO ₂)	80
4b	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ S ₂	<u>10.61</u> 10.85	<u>16.07</u> 16.54	230–231	2.05 (3H, с, <u>CH₃-Ar</u>); 2.45 (3H, с, CH ₃); 6.90–7.80 (9H, м, Ar); 10.20 (1H, с, NH); 12.30 (1H, ш. с, NHSO ₂)	94
4c	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S ₂	<u>10.57</u> 10.31	<u>16.09</u> 15.71	140–141	2.50 (3H, с, CH ₃); 7.05–8.20 (9H, м, Ar); 10.15 (1H, с, NH); 12.30 (1H, ш. с, NHSO ₂)	95
4d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ S ₂	<u>10.70</u> 10.47	<u>16.32</u> 15.96	142–143	2.10 (3H, с, CH ₃); 2.25 (3H, с, CH ₃); 2.45 (3H, с, CH ₃); 6.90–8.00 (8H, м, Ar); 10.10 (1H, с, NH); 12.25 (1H, ш. с, NHSO ₂)	96
4e	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₄ S ₂	<u>12.83</u> 13.02	<u>15.21</u> 14.88	213–214	2.07 (3H, с, C(=O)CH ₃); 2.43 (3H, с, CH ₃); 6.95–7.80 (9H, м, Ar); 9.70 (1H, с, <u>NHPh</u>); 10.05 (1H, с, <u>NHPh</u>); 12.80 (1H, ш. с, NHSO ₂)	55

Характеристики соединений **8a–c**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С*	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д.	Выход, %
		N	H			
8a	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	<u>11.00</u> 10.69	<u>12.52</u> 12.21	125–127	2.43 (3H, с, CH ₃); 2.90 (3H, д, J = 5.5, N–CH ₃); 5.20 (2H, с, CH ₂); 7.23–7.38 (H, м, Ph); 7.96 (1H, ш. с, NH)	61
8b	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₄ S	<u>11.71</u> 11.48	<u>13.43</u> 13.11	160–162	2.45 (3H, с, CH ₃); 2.90 (3H, д, J = 5.5, N–CH ₃); 3.75 (3H, с, OCH ₃); 4.65 (2H, с, CH ₂); 8.20 (1H, ш. с, NH)	62
8c	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	<u>9.47</u> 9.59	<u>11.21</u> 10.96	118–120	2.45 (3H, с, CH ₃); 2.90 (3H, д, J = 5.5, N–CH ₃); 4.25 (2H, т, J = 6.2, OCH ₂); 4.56 (2H, т, J = 6.2, CH ₂ OPh); 6.90–7.30 (5H, м, Ph); 8.00 (1H, ш. с, NH)	55

* Гептан–бензол, 1:1 (соединения **8a,b**), гептан (соединение **8c**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H снимали в DMCO-d_6 на спектрометре Mercury-300 (300 МГц). ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гептан, 1:1 (или 1:2), проявление 2% AgNO_3 + 0.4% бромфенолового синего + 4% лимонной кислоты.

Этиловые эфиры (или анилиды) 2-арилсульфамидо-4-метилтиазол-5-карбоновых кислот (3а–е, 4а–е). К раствору 1.86 г (10 ммоль) этилового эфира 2-амино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты **1** или 2.33 г (10 ммоль) соответствующего анилида **2** в 5 мл пиридина порциями добавляют 10 ммоль арилсульфохлорида. Смесь выдерживают 48 ч при 20 °С, затем прибавляют 20 мл ледяной воды. Выпавший осадок соединений **3а–е** и **4а–е** отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Очищают растворением в щелочи и подкислением CH_3COOH .

Физико-химические и спектральные характеристики приведены в табл. 1.

Этиловый эфир 2-ацетиламино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты (5). Суспензию 1.86 г (10 ммоль) соединения **1** в 5 мл уксусного ангидрида нагревают 5 ч при 105–110 °С, отгоняют избыток уксусного ангидрида и остаток обрабатывают 10–15 мл воды. Осадок соединения **5** отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 2.1 г (92%). Т. пл. 215–217 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.47 (3H, т, $J = 6.5$, CH_2CH_3); 2.40 (3H, с, CH_3); 3.55 (3H, с, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$); 4.25 (2H, к, $J = 6.5$, CH_2); 8.10 (1H, ш. с, NH). Найдено, %: N 12.45; S 13.69. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 12.28; S 14.04.

Этиловый эфир 2-N-ацетиламино-N-метил-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты (6). К раствору 0.7 г (10 ммоль) 84% порошка КОН в 10 мл ДМФА при перемешивании добавляют 2.3 г (10 ммоль) соединения **5**, через 30 мин при 0 °С добавляют по каплям 1 мл (10 ммоль) свежеперегнанного диметилсульфата (ρ 1.26 г/см 3). Смесь выдерживают 24 ч при 20 °С, упаривают ДМФА, остаток обрабатывают водой и отфильтровывают осадок соединения **6**. Выход 1.86 г (83%). Т. пл. 102–104 °С (октан). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $J = 6.5$, CH_2CH_3); 2.40 (3H, с, CH_3); 2.57 (3H, с, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$); 3.67 (3H, с, $\text{N}-\text{CH}_3$); 4.25 (2H, к, $J = 6.5$, CH_2). Найдено, %: N 11.39; S 13.56. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 11.57; S 13.22.

2-Метиламино-4-метилтиазол-5-карбоновая кислота (7). К раствору 1.4 г (20 ммоль) 84% КОН в 20 мл этанола прибавляют 2.42 г (10 ммоль) соединения **6** и смесь кипятят с обратным холодильником 2 ч. Отгоняют этанол, остаток растворяют в 10 мл воды, подкисляют CH_3COOH и отфильтровывают осадок. Получают 1.1 г (64%) соединения **7**. Т. пл. 159–160 °С. R_f 0.41. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.40 (3H, с, CH_3); 2.85 (3H, с, $\text{N}-\text{CH}_3$); 7.83 (1H, ш. с, NH); ~11.0 (1H, о. ш. с, OH). Найдено, %: N 16.47; S 18.97. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 16.28; S 18.60.

Эфиры 2-метиламино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты (8а–с). К раствору 2.1 г (10 ммоль) калиевой соли соединения **7** в 10 мл ДМФА порциями добавляют 1.52 г (12 ммоль) хлористого бензила или 1.30 г (12 ммоль) метилхлорацетата, или 2.00 г (12 ммоль) феноксиэтилбромида, и смесь нагревают 3 ч при 50–60 °С. Суспензию переносят в чашку Петри, упаривают ДМФА, остаток обрабатывают 15 мл воды и отфильтровывают осадок соединений **8а–с** (табл. 2).

Этиловый эфир (анилид) 2-диметиламиноформимино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты (9а,б). При перемешивании и охлаждении до 0 °С к 1.86 г (10 ммоль) соединения **1** или 2.33 г (10 ммоль) соединения **2** медленно порциями добавляют 4 мл ДМФА, затем 0.8 мл (11 ммоль) хлористого тионила. Смесь выдерживают 24 ч при 20 °С, прибавляют 20 мл ледяной воды, отфильтровывают от мути и фильтрат нейтрализуют NaHCO_3 . Отфильтровывают осадок соединения.

Соединение 9а. Выход 2.1 г (87%). Т. пл. 60–62 °С (гептан). R_f 0.51. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.50 (3H, с, CH_3); 3.07 (3H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.20 (3H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 6.95–7.70 (5H, м, Ph); 8.40 (1H, с, $\text{CH}=\text{N}$); 9.35 (1H, с, NH). Найдено, %: N 17.63; S 13.58. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 17.43; S 13.28.

Соединение 9б. Выход 2.48 г (86%). Т. пл. 93–95 °С (гептан–бензол, 1:1). R_f 0.45. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.50 (3H, с, CH_3); 3.10 (3H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.20 (3H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 6.95–7.70 (5H, м, Ph); 8.42 (1H, с, $\text{N}=\text{CH}$); 9.35 (1H, с, NH). Найдено, %: N 19.62; S 11.48. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 19.44; S 11.11.

N-Тиазолил-N'-(2-хлорбензолсульфонил)мочевины (10a,b). К раствору 1.86 г (10 ммоль) соединения **1** или 2.33 г (10 ммоль) соединения **2** в 10 мл абсолютного толуола прибавляют 2.2 г (10 ммоль) 2-хлорбензолсульфонилизоцианата и 5 капель пиридина. Смесь кипятят 2 ч и отфильтровывают соединения **10a,b**.

Соединение 10a. Выход 3.75 г (93%). Т. пл. 246–247 °С (разл.) (кипячение в 50% этаноле). R_f 0.35. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (3H, т, $J = 6.5$, CH_3CH_2); 2.50 (3H, с, CH_3); 4.20 (2H, к, $J = 6.5$, CH_2CH_3); 7.55–8.15 (4H, м, Ar). Найдено, %: Cl 8.80; N 10.12; S 16.17. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: Cl 8.80; N 10.41; S 15.86.

Соединение 10b. Выход 4.3 г (95%). Т. пл. 292–293 °С (разл.). R_f 0.44. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.45 (3H, с, CH_3); 6.90–8.20 (9H, м, Ar); 9.70 (1H, с, NH); 10.20 (1H, с, NH); 12.80 (1H, ш. с, $\text{NH-SO}_2\text{Ar}$). Найдено, %: Cl 8.17; N 12.64; S 14.65. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: Cl 7.88; N 12.43; S 14.21.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. В. Довлатян, К. А. Элиазян, В. А. Пивазян, Э. А. Казарян, А. П. Енгоян, Р. Т. Григорян, Р. Г. Мирзоян, *XTC*, 677 (2000).
2. Y. Sawa, R. Maeda, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **76**, 301 (1956); *Chem. Abstr.*, 13875 (1956).
3. W. Schäfer, K. Sasse, L. Eue, H. Hack, BRD Pat. 1277241 (1969); *PЖХим*, 5Н905П (1970).
4. H. Martin, O. Rohr, St. Janiak, L. Edrer, Switz. Pat. 479247 (1969); *PЖХим*, 11Н976 (1970).
5. Г. А. Мелентьева, *Фармацевтическая химия*, Медицина, Москва, 1968, 300.
6. Ю. А. Баскаков, *ЖВХО им. Д. И. Менделеева*, **33**, 634 (1988).

Армянская сельскохозяйственная академия,
Ереван 375009
e-mail: artak@dolphin.am

Поступило в редакцию 06.07.2001