

В. Н. Котляр, П. А. Пушкарев, В. Д. Орлов*, В. Н. Черненко^а,
С. М. Десенко^а

**ТИАЗОЛЬНЫЕ АНАЛОГИ ХАЛКОНА, СПОСОБНЫЕ
К ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ ПО ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОМУ ЯДРУ**

В работе описан синтез новых amino- и алкоксипроизводных тиазол-5-карбальдегида, на основе которых синтезированы α,β -ненасыщенные кетоны тиазольного ряда. Показана возможность получения халконов и варьирование заместителей реакцией замещения в тиазольном кольце.

Ключевые слова: 5-формил-2,4-дихлортиазол, халкон, замещение атомов хлора, кротоновая конденсация.

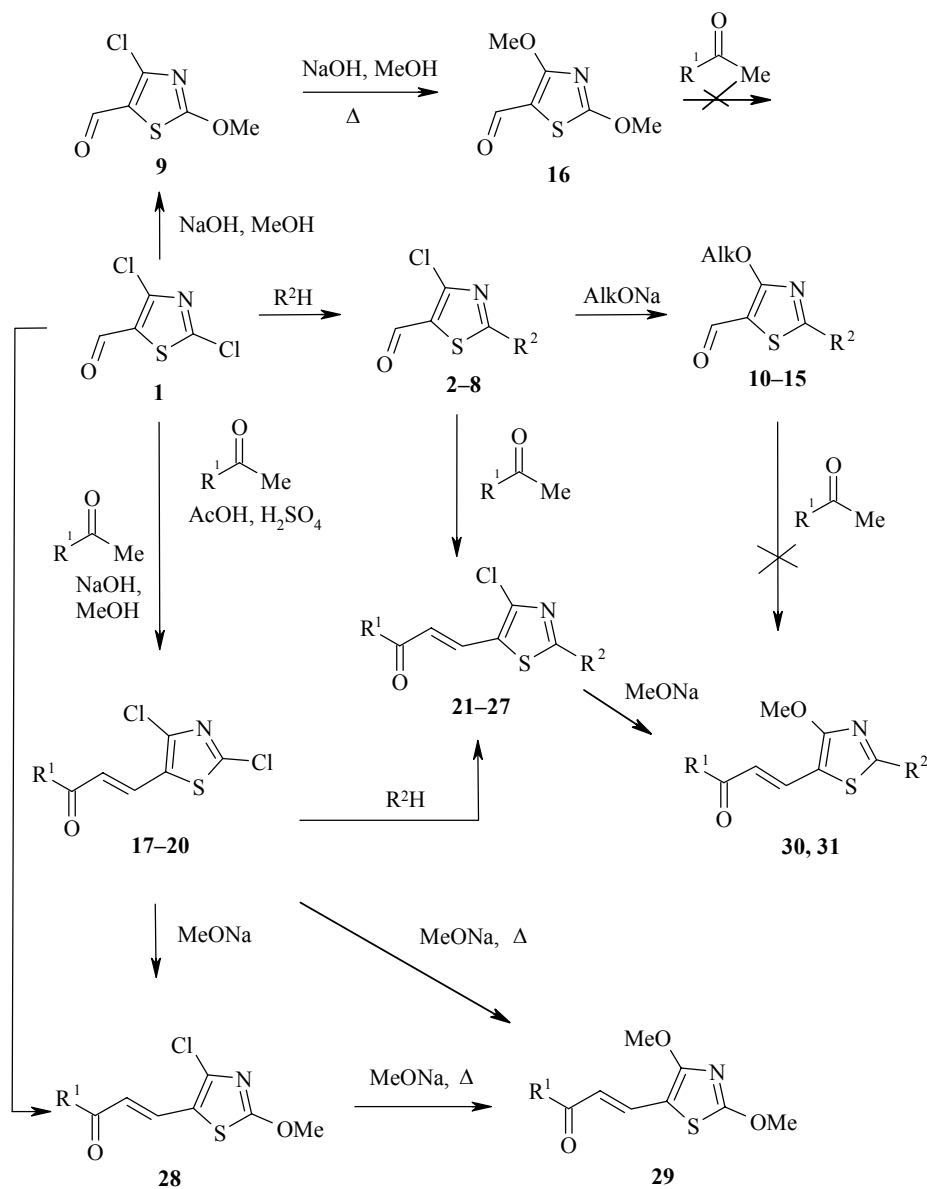
Со времени открытия в 1896 г. халкона (1,3-дифенилпропен-1-она) [1] интерес к химии его замещённых и гетероциклических аналогов не угасает. Ретроспективный обзор, представленный в монографии Дхара [2], показал, что наибольшее внимание уделялось исследованию реакционной способности пропенонового фрагмента халкона. В обзорных монографиях [3, 4] это проиллюстрировано на примерах реакций циклоконденсации с 1,2-, 1,3- и 1,4-динуклеофилами. В то же время реакции с участием ароматических или гетероциклических ядер менее изучены.

В настоящей работе мы поставили задачу синтезировать гетероциклические аналоги халкона, содержащие в гетероароматическом ядре заместители, способные к дальнейшим трансформациям, не затрагивающим пропеноновый фрагмент. Наиболее значимым методом синтеза халконов, как известно [2, 3], является кротоновая конденсация с участием формил- и ацетилсодержащих соединений.

Исходя из этих задач, мы обратили внимание на работы [5, 6], в которых предложен оригинальный и доступный метод синтеза 5-формил-2,4-дихлортиазола **1**. Соединение **1** имеет по меньшей мере три активных реакционных центра: два атома хлора и формильную группу, что подтверждает ряд его реакций, протекающих либо по альдегидной группе (восстановление, образование оксимов и ацеталей) [7–9], либо с участием атомов хлора (реакции замещения с аминами, тиолами, дегалогенирование) [9]. С другой стороны, химия тиазола привлекательна тем, что в ряду его производных найдено большое число соединений, обладающих разной физиологической активностью (среди природных веществ, например, тиазольный цикл – активный центр тиамин – витамина В₁).

Мы воспроизвели синтез альдегида **1**, исходя из 1,3-тиазолидин-2,4-диона и осуществили ряд его химических трансформаций с участием атомов хлора. Прежде всего, следует отметить существенную разницу

в химической активности атомов хлора. Атом хлора в *мезо*-положении значительно более склонен к нуклеофильному замещению и уже при комнатной температуре в среде CCl_4 с высоким выходом замещается на вторичную аминогруппу: диметил- и диэтиламино-, пиперидино-, морфолино- и пиперазинил-, образуя соединения **2–6**. При этом замещении нами



- 2** $\text{R}^2 = \text{NMe}_2$; **3** $\text{R}^2 = \text{NEt}_2$; **4** $\text{R}^2 =$ пиперидино; **5** $\text{R}^2 =$ морфолино;
6 $\text{R}^2 = 4-(1\text{-формилпиперазинил})$; **7** $\text{R}^2 = \text{OPh}$; **8** $\text{R}^2 = \text{SPh}$; **10** $\text{R}^2 = \text{NMe}_2$, Alk = Me;
11 $\text{R}^2 = \text{NMe}_2$, Alk = Et; **12** $\text{R}^2 =$ пиперидино, Alk = Me; **13** $\text{R}^2 =$ пиперидино, Alk = Et;
14 $\text{R}^2 =$ морфолино, Alk = Me; **15** $\text{R}^2 =$ морфолино, Alk = Et; **17** $\text{R}^1 = \text{Ph}$; **18** $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$;
19 $\text{R}^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$; **20** $\text{R}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **21** $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{NMe}_2$; **22** $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{NEt}_2$;
23 $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 =$ пиперидино; **24** $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 =$ пиперидино; **25** $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 =$ морфолино;
26 $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 =$ морфолино; **27** $\text{R}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 =$ морфолино; **28** $\text{R}^1 = \text{Ph}$;
29 $\text{R}^1 = \text{Ph}$; **30** $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 =$ пиперидино; **31** $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 =$ морфолино

Физико-химические характеристики альдегидов тиазольного ряда

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	Выход, %
		N	S		
1	C ₄ HCl ₂ NOS	<u>7.67</u>	<u>17.63</u>	40	50
		7.69	17.61		
2	C ₆ H ₇ ClN ₂ OS	<u>14.71</u>	<u>16.84</u>	91	85
		14.69	16.82		
3	C ₈ H ₁₁ ClN ₂ OS	<u>12.83</u>	<u>14.69</u>	112	85
		12.81	14.66		
4	C ₉ H ₁₁ ClN ₂ OS	<u>12.17</u>	<u>13.93</u>	96	90
		12.14	13.90		
5	C ₈ H ₉ ClN ₂ O ₂ S	<u>12.07</u>	<u>13.79</u>	195	95
		12.04	13.78		
6	C ₉ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S	<u>16.19</u>	<u>12.39</u>	165	95
		16.18	12.35		
7	C ₁₀ H ₆ ClNO ₂ S	<u>5.87</u>	<u>13.41</u>	50	70
		5.84	13.38		
8	C ₁₀ H ₆ ClNOS ₂	<u>5.52</u>	<u>25.10</u>	78	75
		5.48	25.07		
9	C ₅ H ₄ ClNO ₂ S	<u>7.72</u>	<u>18.09</u>	35	75
		7.69	18.05		
10	C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	<u>15.08</u>	<u>17.24</u>	112	85
		15.04	17.22		
11	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	<u>14.03</u>	<u>16.03</u>	131	80
		13.99	16.01		
12	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	<u>12.42</u>	<u>14.20</u>	74	85
		12.38	14.17		
13	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	<u>11.69</u>	<u>13.37</u>	134	80
		11.66	13.34		
14	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	<u>12.29</u>	<u>14.08</u>	220	85
		12.27	14.05		
15	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	<u>11.59</u>	<u>13.25</u>	205	80
		11.56	13.23		
16	C ₆ H ₇ NO ₃ S	<u>8.11</u>	<u>18.54</u>	40	80
		8.09	18.51		

варьировались условия проведения синтеза: наилучшие результаты были получены как при использовании двойного избытка амина (второй эквивалент амина связывает образующийся HCl), так и при использовании карбоната калия в качестве катализатора [9]. Следует заметить, что даже при продолжительном выдерживании при комнатной температуре реакционной смеси, содержащей 10-кратный избыток вторичного амина, замещение второго атома хлора в положении 4 не наблюдается, что свидетельствует о его низкой нуклеофильности.

Атом хлора в положении 2 также легко замещается на фенольную и фенилсульфанильную группы (образуются соединения **7** и **8**), в этом случае только карбонат калия позволяет получить целевые продукты с хорошими выходами (~80%). Кроме того, в спектре ЯМР ¹H неочищенного

продукта **8** наблюдается появление дополнительных сигналов ароматических протонов и протона альдегидной группы, что, по нашему мнению, обусловлено частичным замещением атома хлора в положении 4 на фенилсульфанильную группу. Это согласуется с масс-спектром неочищенного продукта, в котором наряду с сигналом молекулярного иона соединения **8** наблюдается пик примесного соединения с m/z 329, которое при кристаллизации исчезает. Фенол в подобную реакцию не вступает, что, вероятно, является следствием его меньшей нуклеофильности. Введение в положение 2 соединения **1** алкоксильного радикала, как и ожидалось, протекает значительно легче. В присутствии 1 экв. гидроксида натрия в метаноле при комнатной температуре образуется 2-метокси-4-хлор-1,3-тиазол-5-карбальдегид (**9**). Замена атома хлора в положении 4 протекает при двойном избытке щёлочи при умеренном (~50 °С) нагревании и приводит к диметоксизамещённому продукту **16**.

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики альдегидов тиазольного ряда

Соединение	ИК спектр, $\nu_{C=O}$, см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H, δ , м. д. (J , Гц)
1	1625	9.60 (1H, с, CHO)
2	1620	3.15 (6H, с, N(CH ₃) ₂); 9.65 (1H, с, CHO)
3	1628	1.27 (6H, т, $J = 7.0$, N(CH ₂ CH ₃) ₂); 3.56 (4H, кв, $J = 7.0$, N(CH ₂ CH ₃) ₂); 9.45 (1H, с, CHO)
4	1625	1.61 (6H, с, пиперидин); 3.50 (4H, с, пиперидин); 9.45 (1H, с, CHO)
5	1635	3.54–3.87 (4H, м, морфолин); 3.67–3.72 (4H, м, морфолин); 9.68 (1H, с, CHO)
6	1660, 1670	3.28–3.33 (2H, м, пиперазин); 3.55–3.70 (6H, м, пиперазин); 8.10 (1H, с, CHO); 9.65 (1H, с, CHO)
7	1663	7.35–7.55 (5H, м, H Ar); 9.85 (1H, с, CHO)
8	1665	7.60–7.85 (5H, м, H Ar); 9.78 (1H, с, CHO)
9	1610	4.07 (3H, с, OCH ₃); 9.51 (1H, с, CHO)
10	1620	3.1 (6H, с, N(CH ₃) ₂); 3.99 (3H, с, OCH ₃); 9.43 (1H, с, CHO)
11	1619	1.31 (3H, т, $J = 7.0$, OCH ₂ CH ₃); 3.1 (6H, с, N(CH ₃) ₂); 4.39 (2H, кв, $J = 7.0$, OCH ₂ CH ₃); 9.45 (1H, с, CHO)
12	1615	1.59 (6H, с, пиперидин); 3.53 (4H, с, пиперидин); 3.97 (3H, с, OCH ₃); 9.47 (1H, с, CHO)
13	1615	1.30 (3H, т, $J = 7.0$, OCH ₂ CH ₃); 1.57 (6H, с, пиперидин); 3.55 (4H, с, пиперидин); 4.40 (2H, кв, $J = 7.0$, OCH ₂ CH ₃); 9.48 (1H, с, CHO)
14	1627	3.53–3.60 (4H, м, морфолин); 3.63–3.66 (4H, м, морфолин); 3.98 (3H, с, OCH ₃); 9.5 (1H, с, CHO)
15	1632	1.3 (3H, т, $J = 7.0$, OCH ₂ CH ₃); 3.45–3.48 (4H, м, морфолин); 3.63–3.65 (4H, м, морфолин); 4.42 (2H, кв, $J = 7.0$, OCH ₂ CH ₃); 9.5 (1H, с, CHO)
16	1617	3.95 (3H, с, OCH ₃); 4.17 (3H, с, OCH ₃); 9.51 (1H, с, CHO)

Физико-химические характеристики халконов тиазольного ряда

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	Выход, %
		N	S		
17	C ₁₂ H ₇ Cl ₂ NOS	<u>4.97</u>	<u>11.33</u>	95	55
		4.93	11.28		
18	C ₁₂ H ₆ Cl ₃ NOS	<u>4.45</u>	<u>10.11</u>	105	50
		4.40	10.06		
19	C ₁₂ H ₆ BrCl ₂ NOS	<u>3.94</u>	<u>8.90</u>	124	40
		3.86	8.83		
20	C ₁₃ H ₉ Cl ₂ NO ₂ S	<u>4.51</u>	<u>10.25</u>	116	53
		4.46	10.21		
21	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ OS	<u>9.59</u>	<u>10.97</u>	185	48
		9.57	10.95		
22	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ OS	<u>8.78</u>	<u>10.15</u>	112	50 (80)*
		8.73	9.99		
23	C ₁₇ H ₁₇ ClNO ₂ S	<u>8.47</u>	<u>9.69</u>	181	52 (85)*
		8.42	9.63		
24	C ₁₇ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ OS	<u>7.69</u>	<u>8.77</u>	155	90
		7.63	8.73		
25	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S	<u>8.49</u>	<u>9.70</u>	190	87
		8.37	9.58		
26	C ₁₆ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	<u>7.65</u>	<u>8.78</u>	193	90
		7.59	8.68		
27	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S	<u>7.73</u>	<u>8.88</u>	184	85
		7.68	8.79		
28	C ₁₃ H ₁₀ ClNO ₂ S	<u>5.15</u>	<u>11.58</u>	122	80
		5.01	11.46		
29	C ₁₄ H ₁₃ NO ₃ S	<u>5.15</u>	<u>11.73</u>	134	80
		5.09	11.65		
30	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	<u>8.62</u>	<u>9.81</u>	175	75
		8.53	9.76		
31	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	<u>8.56</u>	<u>9.78</u>	168	70
		8.48	9.70		

* Из соединения 17.

Следует заметить, что различная подвижность атомов хлора в положениях 2 и 4 тиазольного цикла проявляется даже в том, что 2,4-дихлорпроизводное **1** – сильный лакриматор, а любые 2-R-замещённые 5-формил-4-хлортиазола этого свойства лишены.

Следует также отметить, что в случае альдегидов **2**, **4** и **5**, содержащих в положении 2 вторичную аминогруппу, замещение оставшегося в положении 4 атома хлора на алкоксигруппу легко осуществляется при действии алкоголята натрия в соответствующем спирте при комнатной температуре. Таким методом получены метокси- и этоксизамещённые тиазолкарбальдегиды **10–15**. Вместе с тем все попытки гидролиза в присутствии водных растворов щёлочи завершались осмолением.

Спектральные характеристики халконов тиазольного ряда

Соединение	ИК спектр, $\nu_{C=O}$, см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
17	1662	7.64 (1H, д, $J = 15.4$, HC=CH); 7.73 (1H, д, $J = 15.4$, HC=CH); 7.55–8.12 (5H, м, H Ar)
18	1665	7.63 (1H, д, $J = 15.4$, HC=CH); 7.71 (1H, д, $J = 15.4$, HC=CH); 7.61–8.13 (4H, м, H Ar)
19	1675	7.62 (1H, д, $J = 15.4$, HC=CH); 7.68 (1H, д, $J = 15.4$, HC=CH); 7.75–8.04 (4H, м, H Ar)
20	1658	3.86 (3H, с, OCH ₃); 7.63 (1H, д, $J = 15.4$, HC=CH); 7.73 (1H, д, $J = 15.4$, HC=CH); 7.07–8.13 (4H, м, H Ar)
21	1642	3.10 (6H, с, N(CH ₃) ₂); 7.09 (1H, д, $J = 14.7$, HC=CH); 7.65 (1H, д, $J = 14.7$, HC=CH); 7.48–8.05 (5H, м, H Ar)
22	1638	1.18 (6H, т, $J = 6.9$, N(CH ₂ CH ₃) ₂); 3.49 (4H, кв, $J = 6.9$, N(CH ₂ CH ₃) ₂); 7.04 (1H, д, $J = 14.7$, HC=CH); 7.72 (1H, д, $J = 14.7$, HC=CH); 7.49–8.03 (5H, м, H Ar)
23	1640	1.62 (6H, с, пиперидин); 3.54 (4H, с, пиперидин); 7.02 (1H, д, $J = 14.7$, HC=CH); 7.72 (1H, д, $J = 14.7$, HC=CH); 7.50–8.02 (5H, м, H Ar)
24	1639	1.61 (6H, с, пиперидин); 3.53 (4H, с, пиперидин); 7.03 (1H, д, $J = 14.6$, HC=CH); 7.71 (1H, д, $J = 14.6$, HC=CH); 7.56–8.05 (4H, м, H Ar)
25	1648	3.48–3.53 (4H, м, морфолин); 3.66–3.71 (4H, м, морфолин); 7.09 (1H, д, $J = 14.6$, HC=CH); 7.72 (1H, д, $J = 14.6$, HC=CH); 7.48–8.05 (5H, м, H Ar)
26	1650	3.52–3.57 (4H, м, морфолин); 3.70–3.75 (4H, м, морфолин); 7.08 (1H, д, $J = 14.6$, HC=CH); 7.72 (1H, д, $J = 14.6$, HC=CH); 7.54–8.06 (4H, м, H Ar)
27	1655	3.48–3.53 (4H, м, морфолин); 3.61–3.66 (4H, м, морфолин); 3.82 (3H, с, OCH ₃); 7.12 (1H, д, $J = 14.6$, HC=CH); 7.68 (1H, д, $J = 14.6$, HC=CH); 7.01–8.05 (4H, м, H Ar)
28	1645	4.10 (3H, с, OCH ₃); 7.41 (1H, д, $J = 15.3$, HC=CH); 7.68 (1H, д, $J = 15.3$, HC=CH); 7.50–8.10 (5H, м, H Ar)
29	1620	3.99 (3H, с, OCH ₃); 4.12 (3H, с, OCH ₃); 7.41 (1H, д, $J = 15.1$, HC=CH); 7.75 (1H, д, $J = 15.1$, HC=CH); 7.50–7.80 (5H, м, H Ar)
30	1635	1.61 (6H, с, пиперидин); 3.54 (4H, с, пиперидин); 3.97 (3H, с, OCH ₃); 6.54 (1H, д, $J = 14.7$, HC=CH); 7.80 (1H, д, $J = 14.7$, HC=CH); 7.46–7.93 (5H, м, H Ar)
31	1627	3.51–3.55 (4H, м, морфолин); 3.67–3.72 (4H, м, морфолин); 3.98 (3H, с, OCH ₃); 6.61 (1H, д, $J = 14.6$, HC=CH); 7.81 (1H, д, $J = 14.6$, HC=CH); 7.43–7.94 (5H, м, H Ar)

Состав и строение впервые синтезированных альдегидов подтверждены данными элементного и спектрального анализа (табл. 1, 2).

Полученные нами формилтиазолы были введены в реакцию Кляйзена–Шмидта с ацетофенонами с целью получения соответствующих α,β -ненасыщенных кетонов. Оказалось, что при непосредственном взаимодействии 2,4-дихлортиазол-5-карбальдегида **1** с ацетофеноном в среде метанола

в условиях щёлочного катализа образуется 3-(2-метокси-4-хлор-1,3-тиазол-5-ил)-1-фенил-2-пропен-1-он (**28**) со сравнительно низким выходом (25 %).

С учётом высокой подвижности атомов хлора в исходном 5-формил-2,4-дихлортиазоле нами был использован кислый катализ конденсации. При этом наилучшие результаты достигаются при применении уксусной и серной кислот, причем эквивалентное количество серной кислоты по отношению к альдегиду является оптимальным. В результате были получены соответствующие 1-арил-3-(2,4-дихлор-1,3-тиазол-5-ил)-2-пропен-1-оны **17–20**. С целью повышения скорости реакции нами был применен метод ультразвукового воздействия, в результате чего время её протекания уменьшилось до 24 ч.

В то же время 2-аминозамещённые 4-хлор-1,3-тиазол-5-карбальдегиды **2–4** легко вступают в реакцию конденсации с ароматическими кетонами с использованием щелочного катализа и с хорошими выходами (48–52%) образуют халконы **21–23**. Исключение составляет 2-морфолино-4-хлор-1,3-тиазол-5-карбальдегид (**5**), который в условиях реакции с ацетофенонами не дает целевых продуктов. В аналогичные реакции не вступают и тиазол-5-карбальдегиды **10–16**, содержащие в своем составе алкоксильные заместители в положении 4, что, возможно, обусловлено электронным и стерическим влиянием алкоксигрупп на реакционную способность формильной группы.

Решить эту задачу удалось путем замены атомов хлора в уже созданной молекуле 3-(2,4-дихлор-1,3-тиазол-5-ил)-1-фенил-2-пропен-1-она (**17**) в условиях, ранее применённых для 2,4-дихлор-1,3-тиазол-5-карбальдегида (**1**). Показано, что атом хлора в положении 2 тиазольного цикла легко и с хорошими выходами замещается на амино- (в том числе и морфолино-) и метокси-радикалы действием соответствующих аминов или метилата натрия.

Аналогично реакциям производных тиазол-5-карбальдегида, атом хлора в положении 4 тиазольного цикла в молекулах халконов **23** и **25** способен к нуклеофильному замещению на метоксигруппу с образованием соединений **30, 31**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры измеряют на спектрофотометре Specord IR-75 в таблетках KBr, спектры ЯМР ^1H – на приборе Varian VX-200 Mercury (200 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляют методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, в качестве элюента используют смеси ацетон–гексан, 1:1 (соединения **1–8**); этилацетат–толуол, 1:1 (соединения **9–15**); хлороформ–гексан, 1:1 (соединения **16, 28–31**); а также чистый хлороформ (соединения **17–27**).

2,4-Дихлор-1,3-тиазол-5-карбальдегид (1). К суспензии 35.1 г (0.3 моль) 1,3-тиазолидин-2,4-диона в 180 мл (1.8 моль) трихлорокси фосфора прибавляют по каплям 24 г (0.33 моль) ДМФА. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, затем ещё 1 ч при 80–90 °С, после чего раствор доводят до кипения и нагревают ещё 4 ч. Реакционную смесь выливают на 1.5 кг льда, из образовавшегося

раствора перегонкой с водяным паром выделяют альдегид **1**, который при охлаждении кристаллизуется. Выход 27.3 г (50%) с т. пл. 40 °С.

2-Диметиламино-4-хлор-1,3-тиазол-5-карбальдегид (2). К раствору 18.2 г (0.1 моль) 5-формил-2,4-дихлор-1,3-тиазола в 100 мл CCl₄ при охлаждении и перемешивании прибавляют по каплям раствор 9 г (0.2 моль) диметиламина в 50 мл CCl₄ и выдерживают при комнатной температуре 24 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток разбавляют водой, выпавший осадок альдегида **2** отфильтровывают, получают 16.2 г (85%) вещества с т. пл. 91 °С.

2-Диэтиламино-4-хлор-1,3-тиазол-5-карбальдегид (3). К раствору 18.2 г (0.1 моль) 2,4-дихлор-1,3-тиазол-5-карбальдегида в 100 мл CCl₄ при охлаждении и перемешивании прибавляют по каплям раствор 14.6 г (0.2 моль) диэтиламина в 50 мл CCl₄. Смесь перемешивают ещё 2 ч и оставляют на ночь. Растворитель упаривают, остаток разбавляют водой. Выпавший осадок альдегида **3** отфильтровывают, получают 18.6 г (85%) вещества с т. пл. 112 °С.

2-Пиперидино- (4), 2-морфолино- (5) и 2-(формилпиперазин-4-ил)- (6) замещённые 4-хлор-1,3-тиазол-5-карбальдегиды получают аналогично (табл. 1).

2-Фенокси-4-хлор-1,3-тиазол-5-карбальдегид (7). К раствору 9.1 г (0.05 моль) альдегида **1** в 200 мл ацетонитрила добавляют 13.8 г (0.1 моль) безводного карбоната калия, затем при комнатной температуре и перемешивании приливают раствор 4.7 г (0.05 моль) фенола в 20 мл ацетонитрила. Смесь перемешивают 16 ч, затем неорганический осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают. Остаток перекристаллизовывают из гексана. Выход 8.4 г (70%), т. пл. 50 °С.

2-(Фенилсульфанил)-4-хлор-1,3-тиазол-5-карбальдегид (8) получают аналогично (табл. 1).

2-Метокси-4-хлор-1,3-тиазол-5-карбальдегид (9). К раствору 5 г (0.027 моль) альдегида **1** в 100 мл метилового спирта при перемешивании при комнатной температуре добавляют 1 г NaOH, продолжают перемешивание 8 ч, после чего растворитель отгоняют. Остаток растворяют в дихлорметане, промывают небольшим количеством воды, органический слой отделяют и сушат сульфатом натрия. Растворитель удаляют, остаток – соединение **9**, представляет собой бурую маслообразную жидкость, кристаллизующуюся при стоянии в твёрдое вещество с т. пл. 35 °С.

4-Метокси-2-морфолино-1,3-тиазол-5-карбальдегид (14). К раствору 23.25 г (0.1 моль) 2-морфолино-4-хлор-1,3-тиазол-5-карбальдегида в 200 мл метанола при перемешивании по каплям прибавляют раствор 5.4 г (0.1 моль) MeONa в 50 мл метанола. Реакционную смесь выдерживают 10 ч, растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток разбавляют небольшим количеством воды. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из гептана. Выход 19.4 г (85%), т. пл. 74 °С.

2-Диметиламино-4-метокси- и 4-метокси-2-пиперидино-1,3-тиазол-5-карбальдегиды (10 и 12, табл. 1), а также (только в этаноле с этилатом натрия) их 4-этоксиналоги 11, 13 и 15 получают аналогично.

2,4-Диметокси-1,3-тиазол-5-карбальдегид (16). А. К раствору 3 г (0.017 моль) 2-метокси-4-хлор-1,3-тиазол-5-карбальдегида в 100 мл метанола при перемешивании и температуре 50 °С добавляют 0.68 г (0.0175 моль) NaOH и продолжают реакцию ещё 6 ч. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в дихлорметане и промывают небольшим количеством воды. Органический слой отделяют, сушат сульфатом натрия, растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток – соединение **16**, представляет собой тёмно-бурю маслообразную жидкость, кристаллизующуюся при стоянии в твёрдое вещество с т. пл. 40 °С. Выход 2.35 г (80%).

Б. В раствор 5 г (0.027 моль) 2,4-дихлор-1,3-тиазол-5-карбальдегида в 100 мл метанола при перемешивании и температуре 50 °С прибавляют 2.4 г (0.06 моль) NaOH и выдерживают в этих условиях еще 6 ч. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в дихлорметане и промывают небольшим количеством воды. Органический слой отделяют и сушат сульфатом натрия, дихлорметан удаляют при пониженном давлении, остаток – соединение **16**, представляет собой тёмно-бурую маслообразную жидкость, кристаллизующуюся при стоянии в твёрдое вещество с т. пл. 40 °С. Выход 3.74 г (80%).

3-(2,4-Дихлор-1,3-тиазол-5-ил)-1-фенил-2-пропен-1-он (17). А. К раствору 1 г (0.0054 моль) альдегида **1** и 0.66 г (0.0054 моль) ацетофенона в 20 мл уксусной кислоты добавляют 0.3 мл конц. H₂SO₄ и выдерживают при комнатной температуре 3 сут. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из уксусной кислоты. Выход 0.84 г (55%), т. пл. 95 °С.

Халконы 18–20 получают аналогично (табл. 3).

3-(2-Диметиламино-4-хлор-1,3-тиазол-5-ил)-1-фенил-2-пропен-1-он (21). Б. К раствору 1 г (0.0052 моль) альдегида **2** и 0.63 г (0.0052 моль) ацетофенона в 10 мл этилового спирта добавляют 3–5 капель 20% водного раствора гидроксида натрия и оставляют на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 5% водным раствором уксусной кислоты и перекристаллизовывают из этилового спирта. Получают 0.73 г (48%) вещества с т. пл. 185 °С.

Халконы 22 и 23 получают аналогично (табл. 3).

3-[2-Морфолино-4-хлор-1,3-тиазол-5-ил]-1-(4-хлорфенил)-2-пропен-1-он (26). В. К раствору 5 г (0.0157 моль) 3-(2,4-дихлор-1,3-тиазол-5-ил)-1-(4-хлорфенил)-2-пропен-1-она (**18**) в 50 мл ацетонитрила при перемешивании прибавляют по каплям раствор 2.73 г (0.0314 моль) морфолина в 10 мл ацетонитрила. Смесь перемешивают 3 ч и оставляют на ночь. Растворитель удаляют, остаток разбавляют водой, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта. Выход 4.92 г (85%), т. пл. 182 °С.

Халконы 22–25 и 27 получают аналогично (табл. 3, 4).

3-(2-Метокси-4-хлор-1,3-тиазол-5-ил)-1-фенил-2-пропен-1-он (28). Г. К раствору 1 г (0.0035 моль) халкона **17** в 20 мл метанола и при комнатной температуре и перемешивании прибавляют раствор 0.19 г (0.0035 моль) метилата натрия в 10 мл метанола и перемешивают 4 ч. Растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из этилового спирта. Получают 0.49 г (50%) вещества с т. пл. 122 °С.

3-(2,4-Диметокси-1,3-тиазол-5-ил)-1-фенил-2-пропен-1-он (29). Д. К раствору 1 г (0.0035 моль) халкона **17** в 20 мл метанола, прибавляют раствор 0.4 г (0.0074 моль) метилата натрия в 10 мл метанола и полученную смесь нагревают при 50 °С в течение 5 ч. Растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из этилового спирта. Получают 0.43 г (45%) вещества с т. пл. 134 °С.

Халконы 30 и 31 получают аналогично на основе кетонов **23** и **25** (табл. 3, 4).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. V. Kostanecki, G. Rossbach, *Ber.*, **29**, 1488 (1896).
2. D. N. Dhar, *The Chemistry of Chalcones and Related Compounds*, Wiley Intersci., New York, 1981.
3. С. М. Десенко, В. Д. Орлов, *Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов*, Фолио, Харьков, 1998.

4. V. A. Chebanov, S. M. Desenko, T. W. Gurley, *Azaheterocycles Based on α,β -Unsaturated Carbonyls*, Springer, 2008.
5. I. Sawhney, J. R. H. Wilson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 329 (1990).
6. G. D. Francisco, Z. Li, J. D. Albright, N. Hancy, A. H. Katz, P. J. Petersen, P. Labthavikul, G. Singh, Y. Yang, B. A. Rasmussen, A. Beth, Y.-I. Lin, T. S. Mansour, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 235 (2004).
7. S. Athmani, M. F. Farhat, B. Iddon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 973, (1992).
8. F. A. J. Kerdesky, L. S. Seif, *Synth. Commun.*, **25**, 4081 (1995).
9. N. Debski, W. Hanefeld, M. Schlitzer, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 1427 (1997).

Харьковский национальный университет
им. В. Н. Каразина, Харьков 61077, Украина
e-mail: orlov@univer.kharkov.ua
e-mail: kotlyar.v.n@mail.ru

Поступило 05.06.2009

^aНТК "Институт монокристаллов"
НАН Украины, Харьков 61001, Украина
e-mail: desenko@isc.kharkov.com