

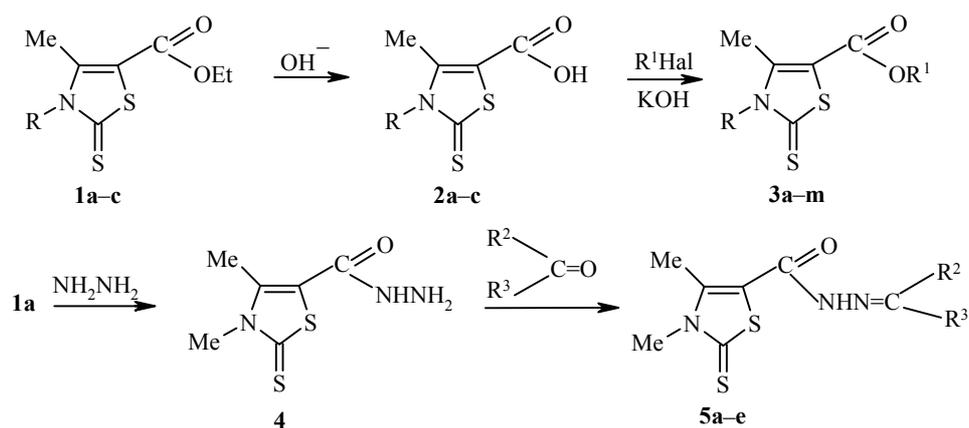
В. В. Довлатян, К. А. Элиазян, В. А. Пивазян, А. П. Енгоян

НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЭФИРОВ
ТИАЗОЛИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Осуществлен сольволиз описанных ранее этиловых эфиров 3-метил(арил)-4-метил-2-тиоксотиазолин-5-карбоновых кислот, приводящий без разрушения гетероцикла к соответствующим кислотам. Из последних действием диметилсульфатом или активными галогенидами синтезирован ряд новых эфиров. Среди них только в случае этилового эфира 3,4-диметил-2-тиоксотиазолин-5-карбоновой кислоты получен продукт гидразинолиза – гидразид, из которого действием альдегидов и кетонов синтезированы новые гидразоны.

Ключевые слова: гидразид 3,4-диметил-2-тиоксотиазолин-5-карбоновой кислоты, N-(3,4-диметил-2-тиоксотиазолинилкарбонил)гидразоны ароматических и гетероароматических альдегидов, ацетофенона и *l*-бензохинона, эфиры 3-арил-4-метил-2-тиоксо-1,3-тиазолин-5-карбоновых кислот, сольволиз.

В продолжение поиска новых физиологически активных веществ в ряду производных тиазола и родственных соединений [1, 2], нами осуществлен сольволиз полученных нами ранее этиловых эфиров 3-метил(арил)-4-метил-2-тиоксотиазолин-5-карбоновых кислот **1a–c** [3]. Показано, что в условиях сольволиза дитиокарбаматная группа этих эфиров не затрагивается: под действием водной или спиртовой щелочи они реагируют исключительно по сложноэфирной функции с сохранением гетероцикла и образованием кислот **2a–c**.



1a, 2a, 3a–g R = Me; **1b, 2b, 3h–j** R = Ph; **1c, 2c, 3k–m** R = C₆H₄Cl-4; **3a, h, k** R¹ = Me; **b, i, l** R¹ = CH₂COOMe; **c, j, m** R¹ = CH₂Ph; **d** R¹ = CH₂CH₂OPh; **e** R¹ = CH₂CH₂OC₆H₄Me-4; **f** R¹ = CH₂CH₂OC₆H₃Cl₂-2,4; **g** R¹ = CH(Ac)COOEt; **5a–c** R² = H; **d** R² = Me, **a** R³ = Ph, **b** R³ = 2-фурил, **c** R³ = 5-нитро-2-фурил; **d** R³ = Ph; **e** R², R³ =

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д., КССВ (J, Гц)	Выход, %
		N (Cl)	S			
2b	C ₁₁ H ₉ NO ₂ S ₂	–	<u>25.11</u> 25.50	230–232	2.25 (3H, c, 4-CH ₃); 6.85–7.58 (5H, м, Ph); 11.80 (1H, о. ш. с, OH)	85
2c	C ₁₁ H ₈ ClNO ₂ S ₂	<u>(12.68)</u> (12.43)	<u>22.09</u> 22.42	226–228	2.28 (3H, c, 4-CH ₃); 7.32–7.60 (4H, м, C ₆ H ₄); 11.50 (1H, о. ш. с, OH)	87
3a	C ₇ H ₉ NO ₂ S ₂	<u>7.11</u> 6.90	<u>31.14</u> 31.53	102–104	2.68 (3H, c, 4-CH ₃); 3.65 (3H, c, 3-CH ₃); 3.81 (3H, c, OCH ₃)	83
3b	C ₉ H ₁₁ NO ₄ S ₂	<u>5.29</u> 5.36	<u>24.70</u> 24.52	138–140	2.70 (3H, c, 4-CH ₃); 3.67 (3H, c, 3-CH ₃); 3.75 (3H, c, OCH ₃); 4.77 (2H, c, CH ₂)	60
3c	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ S ₂	<u>5.37</u> 5.10	<u>23.51</u> 23.27	105–107	2.70 (3H, c, 4-CH ₃); 3.64 (3H, c, 3-CH ₃); 5.25 (2H, c, CH ₂); 7.30–7.40 (5H, м, Ph)	65
3d	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ S ₂	<u>4.70</u> 4.53	<u>20.98</u> 20.71	70–72	2.67 (3H, c, 4-CH ₃); 3.63 (3H, c, 3-CH ₃); 4.22 (2H, т, J = 5.8, COOCH ₂); 4.55 (2H, т, J = 5.8, PhOCH ₂); 6.90–7.25 (5H, м, Ph)	65
3e	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃ S ₂	<u>4.58</u> 4.33	<u>20.13</u> 19.81	136–138	2.27 (3H, c, CH ₃ в Ar); 2.67 (3H, c, 4-CH ₃); 3.65 (3H, c, 3-CH ₃); 4.22 (2H, т, J = 5.9, COOCH ₂); 4.55 (2H, т, J = 5.8, ArOCH ₂); 6.75–7.07 (4H, м, Ar)	74
3f	C ₁₄ H ₁₃ ClNO ₃ S ₂	<u>(19.05)</u> (18.78)	<u>17.31</u> 16.93	150–152	2.68 (3H, c, 4-CH ₃); 3.65 (3H, c, 3-CH ₃); 4.32 (2H, т, J = 5.9, COOCH ₂); 4.57 (2H, т, J = 5.9, ArOCH ₂); 7.10–7.38 (3H, м, Ar)	73
3g	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃ S ₂	<u>4.61</u> 4.42	<u>20.58</u> 20.19	64–65	1.33 (3H, т, J = 6.2, CH ₃ в Et); 2.35 (3H, c, COCH ₃); 2.73 (3H, c, 4-CH ₃); 3.68 (3H, c, 3-CH ₃); 4.28 (2H, к, J = 6.2, CH ₂ в Et); 5.72 (1H, c, COCH)	88
3h	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂ S ₂	<u>5.47</u> 5.28	<u>24.49</u> 24.15	165–167	2.30 (3H, c, 4-CH ₃); 3.85 (3H, c, OCH ₃); 7.25–7.62 (5H, м, Ph)	83

3i	C ₁₄ H ₁₃ NO ₄ S ₂	<u>4.54</u> 4.33	<u>20.22</u> 19.81	95–97	2.32 (3H, c, 4-CH ₃); 3.78 (3H, c, OCH ₃); 4.81 (2H, c, CH ₂); 7.30–7.62 (5H, м, Ph)	93
3j	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂ S ₂	<u>4.41</u> 4.11	<u>19.00</u> 18.77	107–109	2.30 (3H, c, 4-CH ₃); 5.28 (2H, c, OCH ₂); 7.25–7.60 (10H, м, 2Ph)	73
3k	C ₁₂ H ₁₀ ClNO ₂ S ₂	<u>(11.62)</u> <u>(11.85)</u>	<u>21.63</u> 21.37	133–135	2.30 (3H, c, 4-CH ₃); 3.83 (3H, c, OCH ₃); 7.30–7.60 (4H, м, Ar)	70
3l	C ₁₄ H ₁₂ ClNO ₄ S ₂	<u>(9.67)</u> <u>(9.93)</u>	<u>18.23</u> 17.90	89–91	2.32 (3H, c, 4-CH ₃); 3.77 (3H, c, OCH ₃); 4.82 (2H, c, CH ₂); 7.30–7.60 (4H, м, Ar)	83
3m	C ₁₈ H ₁₄ ClNO ₂ S ₂	<u>(9.80)</u> <u>(9.45)</u>	<u>17.38</u> 17.04	82–84	2.30 (3H, c, 4-CH ₃); 5.28 (2H, c, CH ₂); 7.30–7.60 (9H, м, Ph и Ar)	72
4	C ₆ H ₉ N ₃ OS ₂	<u>20.45</u> 20.69	<u>31.82</u> 31.53	202–204	2.58 (3H, c, 4-CH ₃); 3.63 (3H, c, 3-CH ₃); 4.50 (2H, о. ш. с, NH ₂); 9.10 (1H, о. ш. с, NH)	84
5a	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ OS ₂	<u>14.25</u> 14.43	<u>21.58</u> 21.99	237–239	2.70 (3H, c, 4-CH ₃); 3.70 (3H, c, 3-CH ₃); 7.36–7.83 (5H, м, Ph); 8.00 (1H, c, N=CH); 11.60 (1H, уш. с, NH)	91
5b	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂	<u>14.38</u> 14.95	<u>23.01</u> 22.78	216–218	2.76 (3H, c, 4-CH ₃); 3.70 (3H, c, 3-CH ₃); 6.50, 6.80 и 7.70 (1H, д, <i>J</i> = 5.4 и 5.0; 1H, д, <i>J</i> = 5.4 и 1H, д, <i>J</i> = 5.0, 4-, 3- и 5-Н, соответственно, в фуриле); 7.90 (1H, c, N=CH); 11.63 (1H, уш. с, NH)	89
5c	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₄ S ₂	<u>17.41</u> 17.18	<u>20.04</u> 19.63	252–253	2.76 (3H, c, 4-CH ₃); 3.70 (3H, c, 3-CH ₃); 7.13 и 7.60 (1H, д, <i>J</i> = 5.2 и 1H, д, <i>J</i> = 5.2, 3- и 4-Н, соответственно, в нитрофуриле); 8.00 (1H, c, N=CH); 12.16 (1H, уш. с, NH)	87
5d	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ OS ₂	<u>14.04</u> 13.77	<u>21.27</u> 20.98	240–242	2.33 (3H, c, =CCH ₃); 2.76 (3H, c, 4-CH ₃); 3.70 (3H, c, 3-CH ₃); 7.30–7.85 (5H, м, Ph); 10.60 (1H, уш. с, NH)	92
5e	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂	<u>13.99</u> 14.33	<u>21.57</u> 21.84	189–190	2.73 (3H, c, 4-CH ₃); 3.70 (3H, c, 3-CH ₃); 6.80 и 7.63 [2H, д, <i>J</i> = 9.2 и 2H, д, <i>J</i> = 9.2, (CH ₂) ₂ C=O и (CH ₂) ₂ C=N соответственно]; 9.60 (1H, уш. с, NH)	85

Последние в виде калиевых солей были этерифицированы в воде или ДМФА диметилсульфатом или различными активными галогенидами и при этом образовался ряд новых эфиров **3a–m**.

При изучении гидразинолиза соединений **1a–c** было обнаружено, что только соединение **1a** под действием избытка гидразингидрата при комнатной температуре легко превращается в ожидаемый гидразид **4**. В случае проведения этой реакции при повышенной температуре, как описано для метилового эфира 2-метил-5-фенилтиазолкарбоновой кислоты [4], происходит деструкция тиазолинового кольца.

Из гидразида **4** и бензальдегида, фурфурола, 5-нитрофурфурола, ацетофенона или *n*-бензохинона синтезированы новые потенциально биологически активные гидразоны **5a–e** соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Mercury-300 (300 МГц) в ДМСО- d_6 . Состав и строение синтезированных соединений подтверждены результатами элементного анализа и данными спектров ЯМР ^1H (см. таблицу).

3,4-Диметил-2-тиоксо-1,3-тиазолинил-5-карбоновая кислота (2a) получена по известной методике [3].

3-Арил-4-метил-2-тиоксо-1,3-тиазолинил-5-карбоновые кислоты 2b,c. К раствору 10 ммоль 84% КОН в 10 мл этанола прибавляют 10 ммоль эфира **1b,c** и реакционную смесь кипятят 3 ч. Далее отгоняют этанол, остаток растворяют в 10 мл H_2O , раствор фильтруют, фильтрат подкисляют HCl до pH 4, выделившийся осадок продукта **2b,c** отфильтровывают.

Эфиры кислот 2a–c (3a–m). К суспензии 10 ммоль 84% порошка КОН в 10 мл ДМФА добавляют 10 ммоль кислоты **2a–c**, перемешивают в течение 1 ч и затем порциями прибавляют 10 ммоль галогенида. Реакционную массу выдерживают 3 ч при 50–60 °С, охлаждают и отфильтровывают галогенид калия. Фильтрат упаривают, остаток обрабатывают 10 мл H_2O , осадок продукта **3a–m** отфильтровывают и сушат на воздухе.

Гидразид 3,4-диметил-2-тиоксо-1,3-тиазолинил-5-карбоновой кислоты (4). К 10 мл 55% гидразингидрата при перемешивании добавляют 2.2 г (10 ммоль) эфира **1a** и реакционную смесь выдерживают 24 ч при 20 °С. Далее продукт **4** отфильтровывают и промывают 10 мл воды.

N-(3,4-Диметил-2-тиоксо-1,3-тиазолинилкарбонил)гидразоны бензальдегида (5a), фурфурола (5b), 5-нитрофурфурола (5c), ацетофенона (5d) и n-бензохинона (5e). К 2.03 г (10 ммоль) соединения **4** в 30 мл H_2O прибавляют 0.86 мл 36% HCl и далее к полученному раствору при 0 °С – 10 ммоль карбонильного соединения. Смесь выдерживают 4 ч при 20 °С, и осадок продукта **5a–e** отфильтровывают, промывают на фильтре 10 мл H_2O и сушат на воздухе. Для очистки соединений **5** их растирают с ацетоном и отфильтровывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. Н. Мельников, К. П. Новожилов, Т. Н. Пылова, *Химические средства защиты растений*, Химия, Москва, 1980, 263.
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1984, Ч. 1, 202.
3. В. В. Довлатян, К. А. Элиазян, В. А. Пивазян, Э. А. Казарян, А. П. Енгоян, Р. Т. Григорян, Р. Г. Мирзоян, *XГС*, 677 (2000).
4. В. А. Мамедов, Н. А. Нуретдинов, Ф. Г. Сигбатулина, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2835 (1991).

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

Поступило в редакцию 26.12.2001
После доработки 30.10.2002