

УДК 547.78

ПОЛУЧЕНИЕ 3,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 2-АЦИЛАМИНОТИАЗОЛО[2,3-*b*]ТИАЗОЛИЕВЫХ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ АМИДОФЕНАЦИЛИРУЮЩИХ РЕАГЕНТОВ

А.Г.Баля, В.С.Броварец, Б.С.Драч

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины,
02660, г. Киев, ул. Мурманская, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Ключевые слова: амидофенацилирующие реагенты; дитиокарбамат аммония;
5-ациламино-2-меркаптотиазолы; 2-ациламинотиазоло[2,3-*b*]тиазолиевые соли

Продукты взаимодействия амидофенацилирующих реагентов сначала с дитиокарбаматом аммония, а затем с α -галогенокарбонильными соединениями удалось превратить в неизвестные ранее 2-ациламинотиазоло[2,3-*b*]тиазолиевые соли.

THE SYNTHESIS OF 3,5-DISUBSTITUTED 2-ACYLAMINOTHIAZOLO[2,3-*b*]-THIAZOLIUM SALTS ON THE BASIS OF AMIDOPHENACYLATING REAGENTS

A.G.Balya, V.S.Brovarets, B.S.Drach

*The reaction products of the amidophenacylating reagents have been successfully transformed into the previously unknown 2-acylaminothiazolo[2,3-*b*]thiazolium salts with the help of ammonium dithiocarbamate at first and then with α -halogenocarbonyl compounds.*

ОДЕРЖАННЯ 3,5-ДИЗАМІЩЕНИХ 2-АЦИЛАМІНОТІАЗОЛО[2,3-*b*]-ТІАЗОЛІЄВИХ СОЛЕЙ НА ОСНОВІ АМІДОФЕНАЦИЛЮЮЧИХ РЕАГЕНТІВ

А.Г.Баля, В.С.Броварець, Б.С.Драч

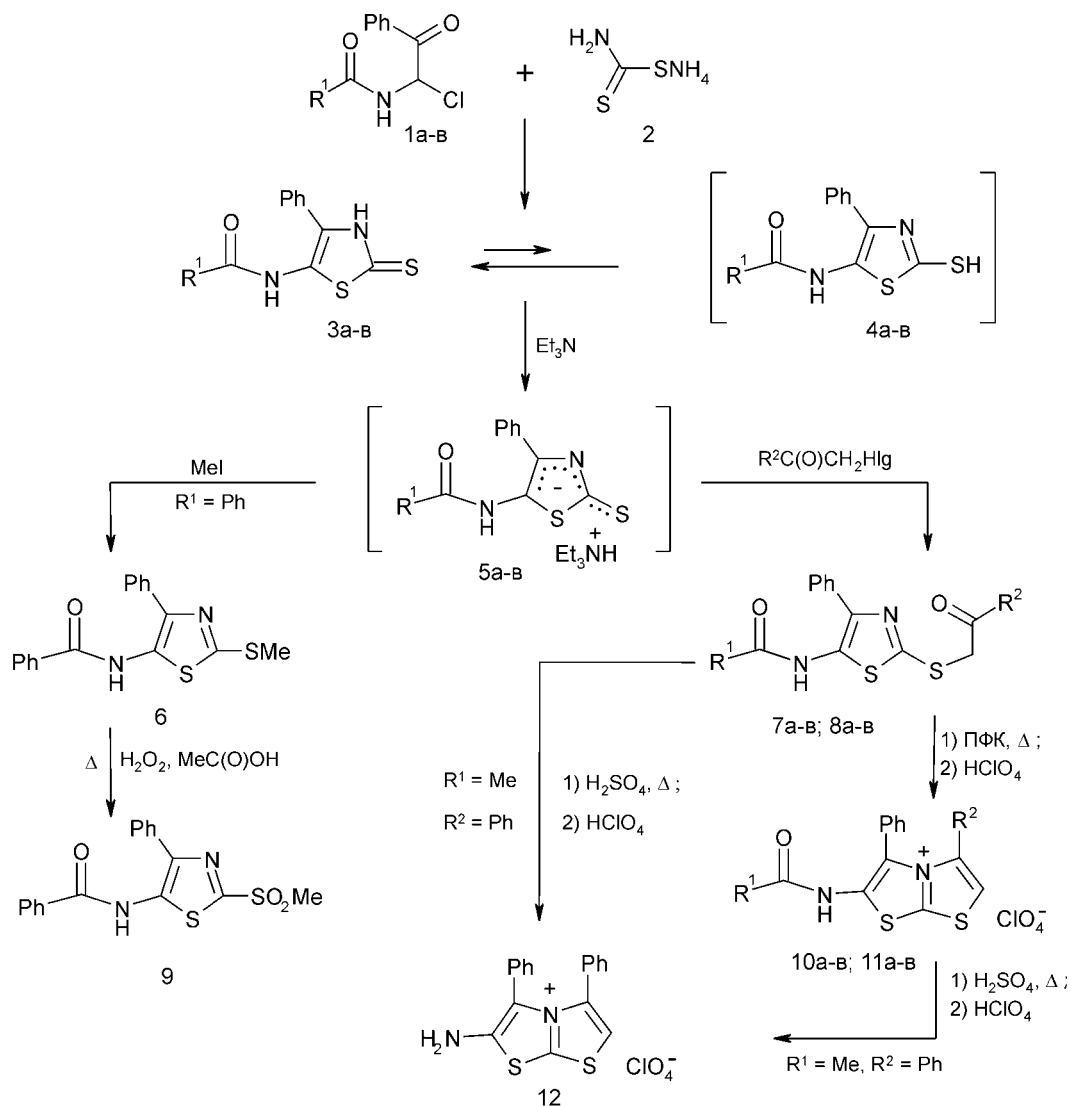
*Продукти взаємодії амідофенацилюючих реагентів спочатку з дитіокарбаматом амонію, а потім з α -галогенокарбонільними сполуками вдалося перетворити на невідомі раніше 2-ациламініотіазоло[2,3-*b*]тіазолієві солі.*

В процессе систематического исследования циклоконденсаций на основе доступных амидофенацилирующих реагентов (1) [1-7] нами впервые изучено их взаимодействие с дитиокарбаматом аммония (2), которое оказалось частным случаем синтеза Ганча [8] и приводит, как показано на схеме, к 5-ациламино-2-меркапто-4-фенил-1,3-тиазолам. Подобно многим 2-меркапто-1,3-азолам таутомерное равновесие (3) \rightleftharpoons (4) сильно смещено в сторону тионамидной формы [9], что следует из рассмотрения ЯМР ^1H спектров, в которых обнаружен узкий синглетный сигнал в области $\sim 13,1$ - $13,3$ м.д., отнесенный к протону группировки —NHC(S)— . Вместе с тем в области 5-7 м.д. ожидаемый сигнал протона меркаптогруппы не обнаружен, что свидетельствует, очевидно, о низком содержании тиольной формы (4) в диметилсульфоксидном растворе.

Несмотря на эти результаты, тиольную структуру (4) вряд ли стоит игнорировать, поскольку некоторые превращения продуктов циклоконденсации реагентов (1) с дитиокарбаматом аммония могут быть связаны именно с этой формой. Так, при действии триэтиламина оба таутомера (3) и (4) должны превращаться в одну и ту же мезомерную структуру (5), которая направленно метилируется, ацетонируется и фенацилируется по

атому серы. Строение полученных соединений (6-8), представленных в табл. 1, установлено комплексными спектральными и химическими методами. Например, продукт S-метилирования соединения (5б) удалось окислить пероксидом водорода в уксусной кислоте и получить 5-бензоил-амино-2-метил-4-фенил-1,3-тиазол (9). Сравнение спектров ЯМР ^1H родственных соединений (6) и (9) показало, что сигнал метильной группы после окисления смещается в область слабого поля на 0,8 м.д. вследствие превращения сульфидного фрагмента в сульфонильный. Вместе с тем строение продуктов S-ацетонирования (7) и S-фенацилирования (8) подтверждено введением их в известную циклоконденсацию [10], которая протекает при нагревании до 140°C в полифосфорной кислоте.

Участие группировки $\text{—CH}_2\text{C(O)—}$ в превращениях (7) \rightarrow (10) и (8) \rightarrow (11), представленных на схеме, согласуется с данными ИК- и ЯМР ^1H спектров (табл. 2). Эти превращения аналогичны образованию более простых тиазоло[2,3-*b*]тиазолиевых солей, не содержащих функциональных заместителей [10]. Оказалось, что наличие ациламинных остатков в соединениях (7) и (8) не мешает образованию тиазоло[2,3-*b*]тиазолиевого катиона. Особый интерес представляют его 2-аце-



R¹ = Me(а), Ph(б), 4-MeC₆H₄(в); R² = Me (7,10), Ph (8,11);

Hlg = Cl (R² = Me), Br (R² = Ph); ПФК - полифосфорная кислота

Схема

тиламинопроизводные, поскольку они легко деацетилируются в серной кислоте, что удобно в некоторых случаях для введения в положение 2 конденсированной системы незамещенной аминогруппы [см., например, превращение (8а)→(12)].

В заключение отметим, что другие модификации ациламинных остатков в новых азолиевых солях (10, 11) будут рассмотрены в дальнейшем.

Экспериментальная часть

ИК-спектры новых соединений получали на спектрометре Spesord M-80 в таблетках с KBr, а спектры ЯМР ¹H записывали на спектрометре Varian VXR-300 в растворе DMCO-d₆ с TMS в качестве внутреннего стандарта. Константы, выходы и элементные анализы новых соединений приведены в табл. 1, а данные ИК- и ЯМР ¹H спектров — в табл. 2.

N-(1-Хлорофенил)амиды карбоновых кислот (1а-в) синтезировали по методике, описанной в работах [2, 11].

5-Ациламино-4-фенил-1,3-тиазол-2(3Н)-тионы (3а-в). Смесь 0,015 Моль одного из соединений (1а-в), 1,65 г (0,015 Моль) дитиокарбамата аммония (2) в 40 мл безводного ТГФ перемешивали 24 ч, растворитель упаривали, добавляли 40 мл безводного метанола и кипятили 1 ч, метанол упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и соединения (3а-в) перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты.

5-Бензоиламино-2-метилтио-4-фенил-1,3-тиазол (6). К суспензии 3,12 г (0,01 Моль) соединения (3б) в 20 мл безводного метанола добавляли при

Таблица 1

Характеристики соединений (3, 6-12)

Соединение	Брутто-формула	Выход, %	Т.пл., °С (этанол)	Найдено, %			Вычислено, %		
				Cl	N	S	Cl	N	S
3а	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₅ S ₂	85	256-258 _{разл.*}	-	11,03	25,53	-	11,19	25,62
3б	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₅ S ₂	89	251-252 _{разл.*}	-	8,90	20,41	-	8,96	20,53
3в	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₅ S ₂	91	264-266 _{разл.*}	-	8,43	19,51	-	8,58	19,64
6	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₅ S ₂	82	119-121	-	8,41	19,49	-	8,58	19,64
7а	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂	67	107-109**	-	9,01	20,83	-	9,14	20,93
7б	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂	72	112-114**	-	7,51	17,25	-	7,60	17,40
7в	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₂ S ₂	75	136-138	-	7,25	16,57	-	7,32	16,76
8а	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂	59	143-145	-	7,48	17,21	-	7,60	17,40
8б	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ S ₂	63	127-129	-	6,35	14,68	-	6,51	14,89
8в	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ S ₂	67	138-140	-	6,15	14,25	-	6,30	14,42
9	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ S ₂	76	179-180***	-	7,63	17,71	-	7,81	17,89
10а	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ O ₅ S ₂	53	277-279 _{разл.****}	9,03	7,03	16,31	9,11	7,20	16,49
10б	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₅ S ₂	39	315-316 _{разл.}	7,68	6,07	14,09	7,86	6,21	14,22
10в	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₂ O ₅ S ₂	57	242-244 _{разл.}	7,45	5,85	13,68	7,62	6,02	13,79
11а	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₅ S ₂	62	305-307 _{разл.****}	7,68	6,03	14,05	7,86	6,21	14,22
11б	C ₂₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₅ S ₂	60	271-273 _{разл.****}	6,73	5,41	12,46	6,91	5,46	12,50
11в	C ₂₅ H ₁₉ ClN ₂ O ₅ S ₂	65	276-278 _{разл.****}	6,53	5,15	12,01	6,72	5,31	12,16
12	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₄ S ₂	59****	207-209 _{разл.}	8,49	6,81	15,49	8,67	6,85	15,68

* Уксусная кислота.

** Изопропиловый спирт.

*** Ацетонитрил.

**** Метилловый спирт.

***** Выход по способу а.

перемешивании 1,4 мл (0,01 Моль) триэтиламина и 0,63 мл (0,01 Моль) метилйодида. Смесь перемешивали 24 ч при 20-25°С, большую часть метанола удаляли в вакууме, добавляли 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из этанола.

2-Ацетонилтио-5-ациламино-4-фенил-1,3-тиазолы (7а-в). К раствору 0,0025 Моль одного из соединений (3а-в) в 30 мл безводного метанола добавляли сначала 0,35 мл (0,0025 Моль) триэтиламина, а потом 0,2 мл (0,0025 Моль) хлороацетона. Смесь перемешивали 24 ч при 20-25°С, большую часть метанола удаляли в вакууме, добавляли 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и очищали кристаллизацией.

5-Ациламино-2-фенацилтио-4-фенил-1,3-тиазолы (8а-в). К раствору 0,0025 Моль одного из соединений (3а-в) в 30 мл безводного метанола добавляли сначала 0,35 мл (0,0025 Моль) триэтиламина, а потом 0,5 г (0,0025 Моль) бромацетофенона. Смесь перемешивали 24 ч при 20-25°С, большую часть метанола удаляли в вакууме, добавляли 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из этанола.

5-Бензоиламино-2-метил-4-фенил-1,3-тиазол (9). К раствору 1,63 г (0,005 Моль) соединения (6) в 20 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании и охлаждении льдом добавляли 1,7 г (0,015 Моль) 30%-го водного раствора пероксида водорода, смесь перемешивали 24 ч при 20-25°С, добавляли 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из ацетонитрила.

2-Ациламино-5-метил-3-фенилтиазоло[2,3-б]тиазол-4-ий перхлораты (10а-в) и 2-ациламино-3,5-дифенилтиазоло[2,3-б]тиазол-4-ий перхлораты (11а-в). Смесь 0,001 Моль одного из соединений (7а-в, 8а-в) и 3,5 г полифосфорной кислоты выдерживали 9 ч при 140°С, охлаждали, выливали на измельченный лёд (20 г), раствор фильтровали, к фильтрату добавляли 1 мл 70%-го водного раствора HClO₄, выпавший осадок отфильтровывали и очищали кристаллизацией.

2-Амино-3,5-дифенилтиазоло[2,3-б]тиазол-4-ий перхлорат (12). а. Смесь 1,1 г (0,003 Моль) соединения (8а) и 12 мл охлажденной концентрированной серной кислоты выдерживали 3 ч при 100°С, охлаждали, обрабатывали 100 мл охлажденного безводного диэтилового эфира, выпавший осадок отфильтровывали, растворяли в 20 мл воды и обрабатывали 1 мл 70%-го водного раствора HClO₄. Выпавший осадок отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из этанола.

б. Смесь 1,35 г (0,003 Моль) соединения (11а) и 12 мл охлажденной концентрированной серной кислоты выдерживали 3 ч при 100°С, охлаждали, обрабатывали 100 мл охлажденного безводного диэтилового эфира, выпавший осадок отфильтровывали, растворяли в 20 мл воды и обрабатывали 1 мл 70%-го водного раствора HClO₄. Выпавший осадок отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из этанола, выход — 81%.

Проба смешения двух образцов соединения (12), полученных способами а и б, не давала

Таблица 2

Данные ИК-, ЯМР ^1H спектров синтезированных соединений

Соединение	ИК-спектр, ν , см^{-1} (KBr)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (DMCO- d_6)
3а	1050 (C=S), 1680 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	2,01 с (3H, CH ₃), 7,23-7,79 м (5H, C ₆ H ₅), 10,30 с (1H, NH), 13,10 с (1H, NH)
3б	1060 (C=S), 1650 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	7,39-7,88 м (10H, 2C ₆ H ₅), 10,59 с (1H, NH), 13,32 с (1H, NH)
3в	1070(C=S), 1650 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	2,38 с (3H, CH ₃), 7,25-7,78 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 10,48 с (1H, NH), 13,31 с (1H, NH)
6	1650 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	2,58 с (3H, CH ₃), 7,28-7,98 м (10H, 2C ₆ H ₅), 10,79 с (1H, NH)
7а	1660 (NC=O), 1710 (C=O) 3200-3400 (NH, асоц.)	2,11 с (3H, CH ₃), 2,27 с (3H, CH ₃), 4,15 с (2H, CH ₂), 7,29-7,69 м (5H, C ₆ H ₅), 10,61 с (1H, NH)
7б	1670 (NC=O), 1720 (C=O) 3200-3400 (NH, асоц.)	2,30 с (3H, CH ₃), 4,23 с (2H, CH ₂), 7,32-7,96 м (10H, 2C ₆ H ₅), 10,89 с (1H, NH)
7в	1660 (NC=O), 1710 (C=O) 3200-3400 (NH, асоц.)	2,30 с (3H, CH ₃), 2,40 с (3H, CH ₃), 4,21 с (2H, CH ₂), 7,28-7,47 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 10,75 с (1H, NH)
8а	1650 (NC=O), 1700 (C=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	2,10 с (3H, CH ₃), 4,82 с (2H, CH ₂), 7,23-8,05 м (10H, 2C ₆ H ₅), 10,56 с (1H, NH)
8б	1650 (NC=O), 1700 (C=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	4,90 с (2H, CH ₂), 7,27-8,08 м (15H, 3C ₆ H ₅), 10,84 с (1H, NH)
8в	1655 (NC=O), 1700 (C=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	2,40 с (3H, CH ₃), 4,89 с (2H, CH ₂), 7,28-8,09 м (14H, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 10,75 с (1H, NH)
9	1160, 1320 (SO ₂), 1650 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	3,39 с (3H, CH ₃), 7,41-8,01 м (10H, 2C ₆ H ₅), 11,60 с (1H, NH)
10а	1650 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	1,80 с (3H, CH ₃), 2,14 с (3H, CH ₃), 7,25-7,63 м (5H, C ₆ H ₅), 7,74 с (1H, CH), 11,00 с (1H, NH)
10б	1650 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	1,87 с (3H, CH ₃), 7,46-7,81 м (11H, 2C ₆ H ₅ , CH), 11,37 с (1H, NH)
10в	1660 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	1,86 с (3H, CH ₃), 2,38 с (3H, CH ₃), 7,27-7,80 м (10H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , CH), 11,25 с (1H, NH)
11а	1650 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	2,14 с (3H, CH ₃), 7,01-7,27 м (10H, 2C ₆ H ₅), 7,92 с (1H, CH), 10,92 с (1H, NH)
11б	1650 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	6,99-7,77 м (15H, 3C ₆ H ₅), 7,99 с (1H, CH), 11,31 с (1H, NH)
11в	1650 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	2,38 с (3H, CH ₃), 7,02-7,82 м (14H, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 7,98 с (1H, CH), 11,19 с (1H, NH)
12	3350, 3450 (NH ₂)	6,26 ш.с (2H, NH ₂), 6,96-7,16 м (10H, 2C ₆ H ₅), 7,89 с (1H CH)

депрессии температуры плавления. ИК-спектры этих образцов также были идентичными.

Выводы

1. Найдено, что амидофенацилирующие реагенты легко взаимодействуют с дитиокарбаматом аммония и дают с высоким выходом 5-ациламино-4-фенил-1,3-тиазол-2(3H)-тионы.

2. Показано, что такие производные 2-меркапто-1,3-тиазола вполне направленно взаимодействуют с хлороацетоном и фенацилбромидом с образованием соответствующих продуктов S-ацетонилирования или S-фенацилирования, которые после нагревания в полифосфорной кислоте и обработки хлорной кислотой превращаются в 3,5-дизамещенные 2-ациламинотиазоло[2,3-*b*]тиазолий перхлораты.

Литература

1. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Кирсанов А.В. // *ЖОрХ*. — 1972. — Т. 8, №6. — С. 1224-1227.
2. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Кирсанов А.В. // *ЖОрХ*. — 1973. — Т. 9, №2. — С. 414-419.
3. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Сеница А.Д. // *ХГС*. — 1974. — №7. — С. 928-931.
4. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Сеница А.Д. // *ЖОрХ*. — 1973. — Т. 9, №11. — С. 2368-2372.
5. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Сеница А.Д. // *ЖОХ*. — 1975. — Т. 45, №6. — С. 1251-1255.
6. Белюга А.Г., Броварец В.С., Чернега А.Н., Драч Б.С. // *ЖОФХ*. — 2004. — Т.2, №4. — С. 25-31.
7. Hantzsch A., Weber J.H. // *Ber.* — 1887. — Bd. 20. — P. 3118-3132.
8. Barone R., Chanon M., Gallo R. *Aminothiazoles and their Derivatives*. In: *Thiazole and its Derivatives* / Ed. J.V.Metzger. — N.Y: John Wiley & Sons, 1979. — Vol. 34, part II. — P. 32-71.
9. Katritzky A.R., Lagowski J.M. *Prototropic Tautomerism of Heteroaromatic Compounds: IV. Five-Membered Rings with Two or More Hetero Atoms*. In: *Advances in Heterocyclic Chemistry* / Ed. A.R.Katritzky. — New York and London: Academic Press, 1963. — Vol. 2. — P. 61-62.
10. Bradsher C.K., Jones W.J. // *J. Org. Chem.* — 1967. — Vol. 32, №7. — P. 2074-2079.
11. Белюга А.Г., Броварец В.С., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 2004. — Т. 74. — С. 1529-1533.

Надійшла до редакції 30.07.2007 р.

Работа выполнена при финансовой поддержке Украинского научно-технологического центра, проект 3017 (R).