

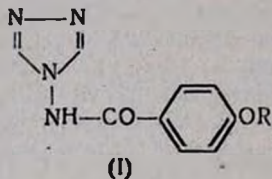
А. Л. Миджоян, А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, Т. Р. Овсепян и
Р. Ш. Аршакян

Синтез некоторых 4-(1,2,4-триазолил)-, 2-(4-метил-5-карбэтокситиазолил)- и 2-(6-метоксибензотиазолил)-амидов

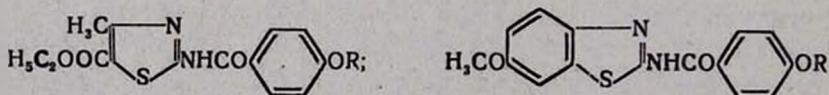
Известно, что различные азотсодержащие гетероциклы входят в состав физиологически активных препаратов.

Однако 4-амино-1,2,4-триазол, который легко получается из гидрата гидразина и муравьиной кислоты, почти не использован для таких целей. Между тем присутствие 4-аминогруппы в 4-амино-1,2,4-триазоле дает возможность применить это соединение для получения интересных в биологическом отношении веществ.

Поэтому мы нашли целесообразным заняться синтезом новых производных 4-амино-1,2,4-триазола, а именно 4-(1,2,4-триазолил)-амидов *п*-алкоксибензойных кислот (I), которые представляют интерес для биологических испытаний и дальнейших исследований в области производных 4-амино-1,2,4-триазола:

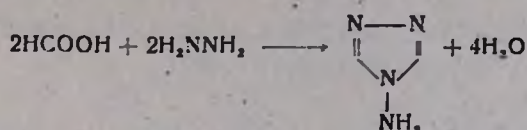


Одновременно, исходя из литературных данных об антикокковой [1], антитуберкулезной [2,3] активности, местноанестезирующем действии [4,5] некоторых производных 2-амино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты, а также бактериостатической активности [6], местноанестезирующих [7] и фунгицидных свойствах [8] производных 2-амино-6-замещенных бензотиазолов, нами синтезирован также ряд 2-(4-метил-5-карбэтокситиазолил)- и 2-(6-метоксибензотиазолил)-амидов *п*-алкоксибензойных кислот:

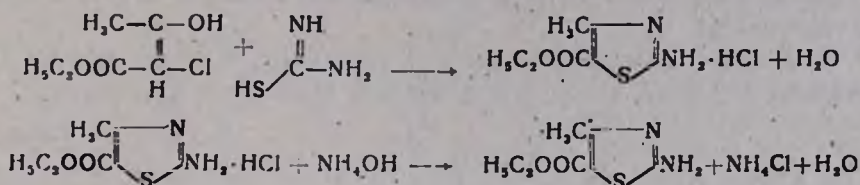


4-Амино-1,2,4-триазол, этиловый эфир 4-метил-2-аминотиазол-5-карбоновой кислоты и 2-амино-6-метоксибензотиазол были получены в основном известными способами с некоторыми улучшениями в деталях, разработанными в нашем институте [9].

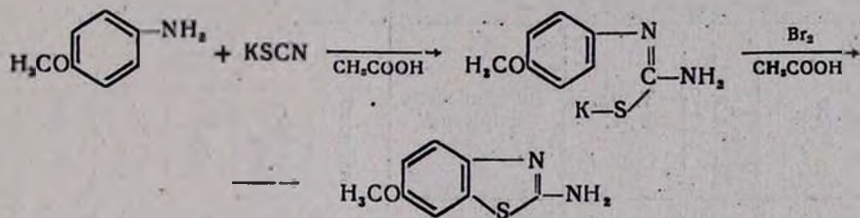
4-Амино-1,2,4-триазол синтезирован взаимодействием 90%-ной муравьиной кислоты с 85%-ным гидратом гидразина:



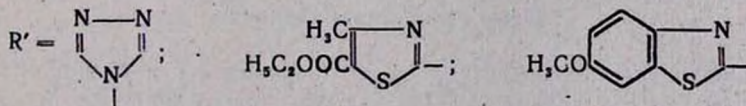
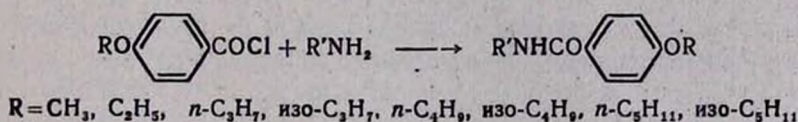
Этиловый эфир 2-амино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты получен введением в реакцию свежеперегнанного α -хлорацетоуксусного эфира с тиомочевинной в среде абсолютного этилового спирта по схеме:



2-Амино-6-метоксибензотиазол синтезирован с помощью *p*-аниидина и роданистого калия в присутствии брома в среде уксусной кислоты:



Взаимодействием хлорангидридов *p*-алкоксибензойных кислот с 4-амино-1,2,4-триазолом, этиловым эфиром 2-амино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты и 2-амино-6-метоксибензотиазолом в среде абсолютного хлороформа или бензола были синтезированы соответствующие амиды *p*-алкоксибензойных кислот:

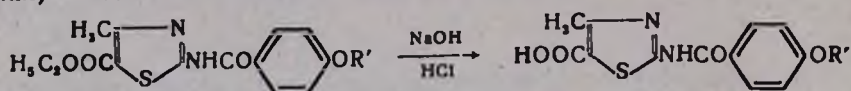


Так как 4-амино-1,2,4-триазол, этиловый эфир 2-амино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты и 2-амино-6-метоксибензотиазол плохо растворимы в эфире, хлороформе и бензоле, то мы нашли целесообразным вести реакцию с применением экстрактора, в патрон которого помещали гильзу из фильтровальной бумаги, содержащей аминокоединение.

Все синтезированные амиды—кристаллические вещества, плохо или вовсе не растворимые в обычных органических растворителях.

2-(4-Метил-5-карбэтокситиазолил)-амиды *p*-алкоксибензойных кислот почти с количественными выходами превращены омылением

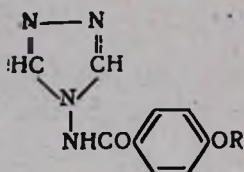
10%-ным водным раствором едкого натра в 2-(4-метил-5-карбокситиазолил)-амиды *p*-алкоксибензойных кислот:



2-(4-Метил-5-карбокситиазолил)-амиды *p*-алкоксибензойных кислот — кристаллические вещества, не растворимые в воде и в органических растворителях.

Некоторые физико-химические константы, а также данные элементарных анализов полученных амидов приведены в таблицах 1—4.

Таблица 1



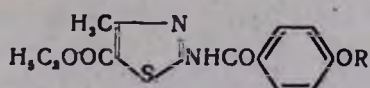
R	Выход в %	Т. пл. в °С	Эмпирическая формула	А н а л и з в %					
				С		Н		N	
				найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	60,5	258—259	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂	54,93	55,04	4,45	4,61	25,39	25,67
C ₂ H ₅	88,0	265—266	C ₁₁ H ₁₁ N ₄ O ₂	57,01	56,88	5,50	5,20	24,21	24,12
C ₃ H ₇	58,3	264—265	C ₁₂ H ₁₁ N ₄ O ₂	58,77	58,52	5,64	5,73	23,04	22,75
изо-C ₃ H ₇	64,6	233—235	C ₁₂ H ₁₁ N ₄ O ₂	58,64	58,52	5,96	5,73	22,96	22,75
C ₄ H ₉	54,0	239—240	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₂	60,02	59,98	6,30	6,19	21,76	21,52
изо-C ₄ H ₉	63,2	248—249	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₂	60,25	59,98	6,27	6,19	21,48	21,52
C ₅ H ₁₁	61,5	220—221	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₂	61,15	61,29	6,36	6,61	20,67	20,42
изо-C ₅ H ₁₁	58,4	230—232	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₂	61,47	61,29	6,54	6,61	20,27	20,42

Экспериментальная часть

4-Амино-1,2,4-триазол. В колбу Фаворского с дефлегматором высотой 10—12 см помещают 25,5 г (0,5 моля) 90%-ной муравьиной кислоты и, охлаждая колбу, при перемешивании медленно добавляют 44,5 г (0,75 моля) 85%-ного гидрата гидразина.

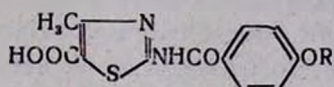
Колбу снабжают термометром, доходящим до дна, и присоединяют к нисходящему холодильнику. Смесь нагревают на масляной бане так, чтобы избыток гидрата гидразина отгонялся медленно. В течение 40 минут отгоняется 30 мл дистиллята, температура смеси при этом поднимается до 127°. В последующие 15 минут температура доходит до 147° и отгоняется еще 7 мл дистиллята. До 200° отгоняется всего 4—5 мл дистиллята. По окончании перегонки температуру реакционной смеси в течение 4 часов поддерживают при 200°. Затем ох-

Таблица 2



R	Выход в %	Т. пл. в °C	Эмпирическая формула	А н а л и з в %							
				C		H		N		S	
				найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	75,0	211—212	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	55,97	56,23	4,82	5,03	9,00	8,74	10,09	10,00
C ₂ H ₅	81,4	208—209	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	57,26	57,46	5,26	5,42	8,61	8,37	9,44	9,58
C ₃ H ₇	71,8	192—193	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	58,37	58,60	5,70	5,78	7,90	8,04	9,49	9,20
изо-C ₃ H ₇	63,6	189—190	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	58,32	58,60	5,57	5,78	8,03	8,04	9,33	9,20
C ₄ H ₉	73,4	162—163	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	59,75	59,64	6,23	6,11	7,95	7,73	8,92	8,84
изо-C ₄ H ₉	60,2	184—185	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	59,46	59,64	6,41	6,11	8,00	7,73	8,57	8,84
C ₅ H ₁₁	62,5	146—147	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₄ S	60,45	60,61	6,22	6,42	7,53	7,44	8,77	8,52
изо-C ₅ H ₁₁	60,5	165—167	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₄ S	60,50	60,61	6,60	6,42	7,66	7,44	8,80	8,52

Таблица 3

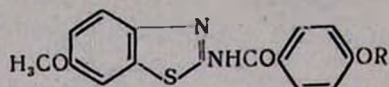


R	Выход в %	Т. пл. в °C	Эмпирическая формула	А н а л и з в %							
				C		H		N		S	
				найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	98,5	266—267	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₄ S	53,25	53,41	4,46	4,13	9,72	9,58	10,66	10,96
C ₂ H ₅	98,9	282—283	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	54,67	54,88	5,50	4,60	8,84	9,14	10,46	10,46
C ₃ H ₇	97,2	277—278	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	55,93	56,23	5,07	5,03	8,52	8,74	10,28	10,00
изо-C ₃ H ₇	97,8	288—289	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	56,07	56,23	4,85	5,03	8,46	8,74	10,00	10,00
C ₄ H ₉	99,0	260—261	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	57,16	57,46	5,64	5,42	8,56	8,37	9,27	9,57
изо-C ₄ H ₉	96,5	228—230	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	57,71	57,46	5,12	5,42	8,07	8,37	9,75	9,57
C ₅ H ₁₁	98,2	260—261	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	58,90	58,60	5,49	5,78	7,91	8,04	9,45	9,20
изо-C ₅ H ₁₁	98,6	257—258	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	58,36	58,60	5,92	5,78	7,79	8,04	9,37	9,20

лаженный сырой продукт растворяют в 50 мл этилового спирта и при перемешивании добавляют 50 мл эфира. Выделившиеся кристаллы быстро отсасывают, промывают абсолютным эфиром и сушат в вакуум-эксикаторе. Для дальнейшей очистки продукт растворяют в 50 мл кипящего этилового спирта, затем осаждают 50 мл абсолютного эфира.

Выход продукта, плавящегося при 80—81°, 18,7 г (89,8%).

Хлоргидрат этилового эфира 2-амино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты. Смесь 32,9 г (0,2 моля) свежеперегнанного этило-



R	Выход в %	Т. пл. в °С	Эмпирическая формула	А н а л и з в %							
				С		Н		N		S	
				най-дено	вычис-лено	най-дено	вычис-лено	най-дено	вычис-лено	най-дено	вычис-лено
CH ₃	62,0	193—195	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	60,94	61,13	4,60	4,48	8,77	8,90	10,45	10,20
C ₂ H ₅	63,5	159—160	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	62,26	62,17	4,83	4,91	8,74	8,53	9,93	9,76
C ₃ H ₇	70,9	188—189	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	63,37	63,13	5,44	5,29	8,00	8,18	9,27	9,36
изо-C ₃ H ₇	70,1	169—170	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	63,43	63,13	5,15	5,29	8,23	8,18	9,45	9,36
C ₄ H ₉	66,7	188—189	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	63,83	64,02	5,37	5,65	7,97	7,85	9,15	8,99
изо-C ₄ H ₉	68,1	162—163	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	64,24	64,02	5,72	5,65	7,72	7,85	8,69	8,99
C ₅ H ₁₁	74,3	153—155	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	64,67	64,84	6,18	5,98	7,47	7,56	8,93	8,65
изо-C ₅ H ₁₁	67,5	154—156	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	64,99	64,84	6,16	5,98	7,76	7,56	8,57	8,65

вого эфира α -хлорацетоксусной кислоты, 15,2 г (0,2 моля) тиомочевины и 50 мл абсолютного этилового спирта кипятят на водяной бане в течение 4—5 часов, затем охлаждают и оставляют на несколько часов при комнатной температуре.

Полученные кристаллы отсасывают, промывают абсолютным эфиром и сушат на воздухе. Т. пл. 214—216° (с разложением), выход 39,5 г (88,7%).

Этиловый эфир 2-амино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты. В химический стакан помещают 0,15 моля хлоргидрата этилового эфира 2-амино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты и 100 мл воды; смесь нагревают на водяной бане до растворения. Затем раствор охлаждают до комнатной температуры и подщелачивают (лакмус) концентрированным раствором гидроокиси аммония.

Полученные кристаллы отсасывают, промывают 10—13 мл холодной воды и сушат. Т. пл. 176—177°, выход 27,4 г (94,6%).

2-Амино-6-метоксибензотиазол. В четырехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром, капельной воронкой и воздушным холодильником, помещают 0,1 моля *п*-анизидина, 0,4 моля роданистого калия и 180 мл 96%-ной уксусной кислоты.

Содержимое колбы перемешивают до полного растворения и приливают 0,1 моля брома в 75 мл ледяной уксусной кислоты с такой скоростью, чтобы температура смеси не поднялась выше 35°. После прибавления брома содержимое колбы перемешивают при комнатной температуре еще 10 часов. Затем фильтруют и промывают водой. Охлажденный фильтрат подщелачивают 25%-ным водным аммиаком.

Кристаллы отсасывают, промывают водой и высушивают. Т. пл. 163—165°, выход 16,5 г (91,6%).

4-(1,2,4-Триазолил)-амиды *n*-алкоксибензойных кислот. В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой и экстрактором без сифона, помещают 0,05 моля хлорангидрида *n*-алкоксибензойной кислоты и 150 мл абсолютного бензола, а в патрон экстрактора—гильзу из фильтровальной бумаги, содержащей 0,1 моля 4-амино-1,2,4-триазола. Колбу нагревают на водяной бане до полного растворения содержимого гильзы. Затем фильтруют, промывают абсолютным бензолом, фильтр растворяют в горячей воде, амид фильтруют и перекристаллизовывают из спирта (табл. 1).

2-(4-Метил-5-карбэтокситиазолил)-амиды *n*-алкоксибензойных кислот получают аналогично 4-(1,2,4-триазолил)-амидам *n*-алкоксибензойных кислот в среде абсолютного хлороформа. По окончании реакции фильтруют образовавшийся осадок, промывают абсолютным хлороформом. Фильтр 2—3 раза кипятят с водой и фильтруют, пока фильтрат при прибавлении аммиака не станет прозрачным (табл. 2).

2-(4-Метил-5-карбокситиазолил)-амиды *n*-алкоксибензойных кислот. Смесь 0,01 моля 2-(4-метил-5-карбэтокситиазолил)-амида *n*-алкоксибензойной кислоты и 0,015 моля 10%-ного водного раствора едкого натра нагревают на водяной бане до получения прозрачного раствора. Последний подкисляют соляной кислотой до кислой реакции на конго. По охлаждении фильтруют кристаллы, промывают водой и высушивают на воздухе (табл. 3).

2-(6-Метоксибензотиазолил)-амиды *n*-алкоксибензойных кислот получают аналогично 2-(4-метил-5-карбэтокситиазолил)-амидам *n*-алкоксибензойных кислот с некоторыми изменениями в обработке. По окончании реакции содержимое колбы фильтруют, промывают абсолютным хлороформом. Фильтрат концентрируют. Образовавшийся амид перекристаллизовывают из этанола, добавляя 3—4 г животного угля (табл. 4).

В ы в о д

С целью получения новых биологически активных веществ синтезирован ряд не описанных в литературе 4-(1,2,4-триазолил)-, 2-(4-метил-5-карбэтокситиазолил)-, 2-(4-метил-5-карбокситиазолил)- и 2-(6-метоксибензотиазолил)-амидов *n*-алкоксибензойных кислот.

Ս. 1. Մեծոյան, 2. Ս. Հարոյան, Մ. 2. Կալգրիկյան, Թ. Ռ. Հովսեփյան և
2. Շ. Արամյան

ՍԻ ԲԱՆԻ 4-(1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼԻԼ)-, 2-(4-ՄԵԹԻԼ-5-ԿԱՐԲԷԹՕԲՍԻԹԻԱԶՈԼԻԼ)-
ԵՎ 2-(6-ՄԵԹՕԲՍԻԲԵՆԱՌԹԻԱԶՈԼԻԼ)-ԱՄԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հայտնի է, որ ազոտ պարունակող տարբեր հետերոցիկլներ մտնում են բիոլոգիական ակտիվ պրեպարատների բաղադրության մեջ: Սակայն 4-ամինա-1,2,4-տրիազոլը, որը հեշտությամբ ստացվում է հիդրազինհիդրատից և մրջնաթթվից, այդ նպատակների համար համարյա չի օգտագործված: Այս տեսակետից հետաքրքիր էր գրադվել 4-ամինա-1,2,4-տրիազոլի նոր ածանցյալների, մասնավորապես պ-ալկոքսիբենզոլական թթուների 4-(1,2,4-տրիազոլիլ)-ամիդների սինթեզով:

Միաժամանակ, ելնելով գրականության այն տվյալներից, որ 2-ամինա-4-մեթիլթիազոլ-5-կարբոնաթթվի որոշ ածանցյալներ օժտված են հակակոկաին, հակապալարախտալին ակտիվությամբ, իսկ 2-ամինա-6-տեղակալված բենզոթիազոլների ածանցյալները ունեն բակտերիաստատիկ ակտիվություն, տեղական անեստետիկ և ֆունգիցիդային հատկություններ, մենք սինթեզել ենք նաև պ-ալկոքսիբենզոլական թթուների 2-(4-մեթիլ-5-կարբէթօքսիթիազոլիլ)- և 2-(6-մեթօքսիբենզոթիազոլիլ)-ամիդներ:

4-Ամինա-1,2,4-տրիազոլը, 4-մեթիլ-2-ամինաթիազոլ-5-կարբոնաթթվի էթիլէսթերը և 2-ամինա-6-մեթօքսիբենզոթիազոլն ստացել ենք գրականության մեջ նկարագրված եղանակներով:

4-Ամինա-1,2,4-տրիազոլը սինթեզել ենք 80⁰/₀-ոց մրջնաթթվի և 85⁰/₀-ոց հիդրազինհիդրատի փոխադրեցությամբ: 2-Ամինա-4-մեթիլթիազոլ-5-կարբոնաթթվի էթիլէսթերն ստացել ենք α-քլորացետալդեհիդի և քլորաթիոմիդի հետ ռեակցիայի մեջ մտցնելով, իսկ 2-ամինա-6-մեթօքսիբենզոթիազոլը սինթեզել ենք պ-անիզիդինի և կալիումի ռոդանիդի միջոցով բրոմի ներկայությամբ, քացախաթթվի միջավայրում:

պ-Ալկօքսիբենզոլական թթուների քլորանհիդրիդները բացարձակ քլորոֆորմի կամ բենզոլի միջավայրում ռեակցիայի մեջ մտցնելով 4-ամինա-1,2,4-տրիազոլի, 2-ամինա-4-մեթիլթիազոլ-5-կարբոնաթթվի էթիլէսթերի և 2-ամինա-6-մեթօքսիբենզոթիազոլի հետ, սինթեզել ենք համապատասխան ամիդները:

2-(4-Մեթիլ-5-կարբէթօքսիթիազոլիլ)-ամիդները 10⁰/₀-ոց նատրիումի հիդրօքսիդով համարյա քանակական հլքերով սապոնացրել ենք 2-(4-մեթիլ-5-կարբօքսիթիազոլիլ)-ամիդներին:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Венгерский патент 133,774 (1947) [С. А. 47, Р610h (1953)].
2. М. Sasaki, Kekkaku 32, 201 (1957) [С. А. 51, 12344a (1957)].
3. H. W. Bersch, W. Dopp, Arzneimittel-Forsch. 5, 183 (1955) [С. А. 49, 10528 (1955)].
4. M. R. A. Chance, P. Dirnhuber, F. A. Robinson, Brit. J. Pharm. 1, 153 (1946).
5. Н. И. Ефимов, И. Я. Постуский, Фарм. и токсикол. 7, 57 (1944).

6. *B. L. Freedlander, P. A. French*, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **88**, 362 (1947) [C. A. **42**, 3073 (1947)].
7. *K. Ballowitz*, Arch. Exptl. Path. Pharm. **103**, 687 (1931) [C. A. **26**, 2509 (1932)]; *G. Tsatsas, N. Vassiliadou*, Bull. Soc. Chim. France **1962**, 736 [C. A. **57**, 13570a (1962)].
8. *Junji Hata, Masao Tsuruoka, Isami Utsumi, Tadao Ida*, J. Pharm. Soc. Japan **74**, 245 (1954) [C. A. **48**, 7780f (1954)].
9. Синтезы гетероциклических соединений **5**. АН АрмССР, Ереван, 1960, **78**; **8**, 1963; *R. M. Herbst, J. A. Garrison*, J. Org. Chem. **18**, 872 (1953); *H. H. Kocm, Ф. Генц*, ЖОХ **28**, 2773 (1958); *M. Zürcher*, Lieb. Ann. **250**, 289 (1889); *J. Sawa, R. Maeda*, J. Pharm. Soc. Japan **76**, 301 (1956) [C. A. **50**, 13875c (1956)]; *C. J. Stuckwisch*, J. Am. Chem. Soc. **71**, 3417 (1949) [C. A. **44**, 2514 (1950)].