

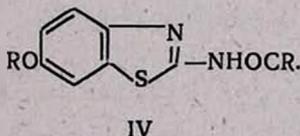
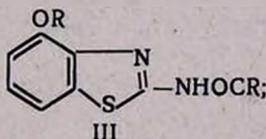
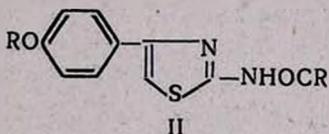
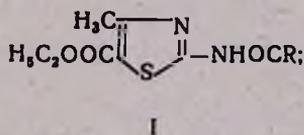
СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ 4-(*п*-ГАЛОГЕНОФЕНИЛ)ТИАЗОЛИЛ-2-,  
 6-БРОМ- И 6-НИТРОБЕНЗОТИАЗОЛИЛ-2-АМИДОВ

А. С. АЗАРЯН, Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЯН, М. А. КАЛДРИКЯН и А. А. АРОЯН

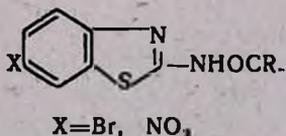
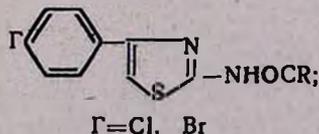
С целью изыскания новых соединений с бактерицидными и бактериостатическими свойствами синтезирован ряд 4-(*п*-галогенофенил)тиазолил-2-, 6-бром- и 6-нитробензотиазолил-2-амидов различных ароматических и гетероциклических кислот взаимодействием 2-амино-4-(*п*-галогенофенил)тиазолов, 2-амино-6-бром- и 2-амино-6-нитробензотиазолов с хлорангидридами соответствующих кислот в среде диоксана или смеси диоксан—ацетон (1:1).

2-Амино-4-(*п*-галогенофенил)тиазолы получены реакцией *п*-галогеноацетофенонов с тиомочевинной в присутствии йода. 2-Амино-6-бром- и 2-амино-6-нитробензотиазолы синтезированы действием *п*-бром- и *п*-нитроанилинов на роданистый аммоний в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии брома.

В предыдущих сообщениях [1,2] нами были описаны синтезы 4-метил-5-карбэтокситиазолил-2- (I), 4-(*п*-алкоксифенил)-тиазолил-2- (II), 4-алкоксибензотиазолил-2-(III) и 6-алкоксибензотиазолил-2-амидов (IV) различных ароматических и гетероциклических кислот, представляющих интерес для испытания их бактерицидных и бактериостатических свойств.

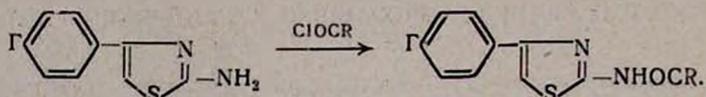


Продолжая исследования в этой области, мы задались целью синтезировать также аналоги вышеупомянутых соединений, а именно, 4-(*п*-галогенофенил)тиазолил-2-, 6-бром- и 6-нитробензотиазолил-2-амиды со следующими общими формулами:

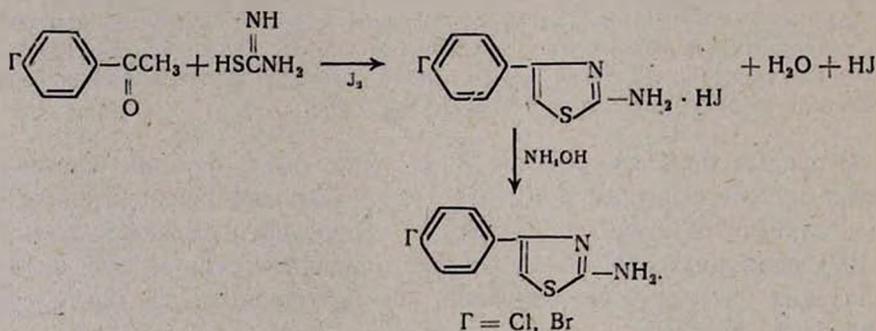


Получение таких соединений дало бы возможность проследить за изменениями бактерицидных и бактериостатических свойств при замене алкоксигрупп на галоген или нитро-группу в четвертом положении фенильного радикала и в шестом положении бензольного кольца в соединениях II и IV.

Синтез 4-(*n*-галогенофенил)тиазолил-2-амидов осуществлен нагреванием хлорангидридов различных ароматических и гетероциклических кислот с 2-амино-4-(*n*-галогенофенил)-тиазолами в среде диоксана:

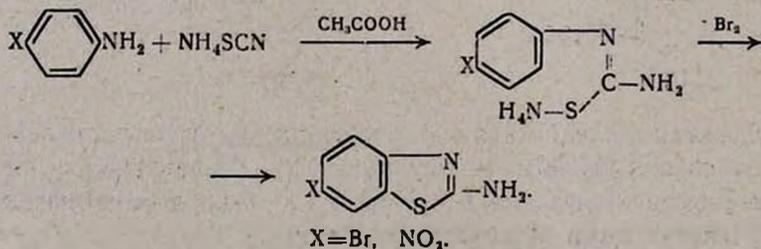


Необходимые для проведения этой реакции 2-амино-4-(*n*-галогенофенил)тиазолы были получены реакцией *n*-галогеноацетофенонов с тиомочевинной в присутствии йода по способу Додсона и Кинга [3]:



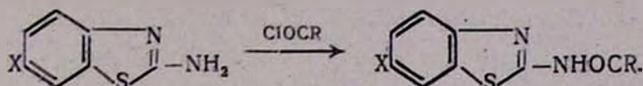
Синтезированные 4-(*n*-галогенофенил)тиазолил-2-амиды представляют собой светло-желтые кристаллические вещества, труднорастворимые в органических растворителях.

2-Амино-6-бромбензотиазол и 2-амино-6-нитробензотиазол были получены действием *n*-бром- и *n*-нитроанилинов на роданистый аммоний в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии брома



Попытка получить 2-амино-6-хлорбензотиазол из *n*-хлоранилина и роданистого аммония не дала удовлетворительных результатов. Нам не удалось в чистом кристаллическом виде получить 2-амино-6-хлорбензотиазол, хотя в литературе описан 70%-ый выход этого продукта [4].

2-Амино-6-бромбензотиазол и 2-амино-6-нитробензотиазол были введены в реакцию с различными хлорангидридами в среде смеси ацетон—диоксан (1:1):



Полученные амиды представляют собой желтоватые кристаллические вещества.

### Экспериментальная часть

*n*-Галогенацетофеноны. Получены по описанному в литературе способу взаимодействием галогенобензолов с уксусным ангидридом в присутствии хлористого алюминия [5].

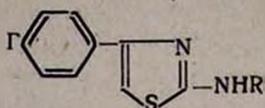
2-Амино-4-(*n*-галогенофенил)тиазолы. Смесь 0,1 моля *n*-галогеноацетофенона, 0,1 моля йода и 0,2 моля тиомочевины нагревают на водяной бане в течение 4 часов. Неостывшую еще массу переносят в стакан и по охлаждению растирают со 100 мл эфира. Фильтруют и промывают эфиром. Полученный йодгидрат 2-амино-4-(*n*-галогенофенил)тиазола нагревают со 130 мл воды до растворения. Горячий раствор подщелачивают гидроокисью аммония до щелочной реакции на лакмус. Кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 2-амино-4-(*n*-хлорфенил)тиазола 61,0%, т. пл. 164—165°. Найдено %: N 13,15; S 15,40.  $C_9H_7N_2SCl$ . Вычислено %: N 13,29; S 15,21. Выход 2-амино-4-(*n*-бромфенил)тиазола 54,0%, т. пл. 178—179°. Найдено %: N 10,80; S 12,43.  $C_9H_7N_2SBr$ . Вычислено %: N 10,98; S 12,56.

4-(*n*-Галогенофенил)тиазолил-2-амиды. 0,02 моля 2-амино-4-(*n*-галогенофенил)тиазола растворяют в 20 мл диоксана. Добавляют 0,01 моля хлорангидрида в 20 мл диоксана. Смесь кипятят в течение 1—2 часов. После выпаривания диоксана остаток кипятят с 70 мл воды и в горячем состоянии фильтруют. Эту операцию повторяют 2—3 раза. Полученные кристаллы высушивают (таблица 1).

2-Амино-6-бромбензотиазол и 2-амино-6-нитробензотиазол. Получены по описанному в литературе способу с некоторыми изменениями в деталях [1]. К смеси 0,1 моля *n*-броманилина или *n*-нитроанилина, 0,4 моля роданистого аммония в 180 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании в течение 1,5 часов прибавляют 0,1 моля брома в 75 мл ледяной уксусной кислоты с такой скоростью, чтобы температура смеси не поднялась выше 30°. Затем нагревают на водяной бане в течение 2 часов и перемешивают при комнатной температуре еще 10 часов, фильтруют, промывают водой, фильтрат подщелачивают 25%-ным водным аммиаком. Кристаллы отсасывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 50%-ого спирта.

Выход 2-амино-6-бромбензотиазола 83,0%, т. пл. 210—212°. По литературным данным т. пл. 212°, 223°, 203° [6]. Найдено %: Br 34,91; N 12,22.  $C_9H_7N_2SBr$ . Вычислено %: Br 35,15; N 12,56.

Таблица 1



Г	R	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	Анализ в %			
					N		S	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено
Cl	$n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}$	79,4	204—205	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$	7,76	8,12	9,26	9,28
Cl	$n\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}$	83,6	156—157	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$	7,46	7,80	8,72	8,92
Cl	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$	91,2	234—235	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Cl}$	7,73	7,98	18,52	18,27
Cl		90,0	152—153	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$	9,23	9,18	10,38	10,52
Cl		88,5	197—198 (раз.)	$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$	8,01	7,89	8,84	9,03
Cl		94,2	205—206	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$	7,60	7,85	8,64	8,98
Br	$n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}$	89,3	177—178	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{SBr}$	7,50	7,19	8,34	8,23
Br	$n\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}$	80,5	155—156	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{SBr}$	6,81	6,94	7,55	7,94
Br	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$	78,2	245—247	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Br}$	6,84	7,08	15,97	16,22
Br		74,2	166—167	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{SBr}$	7,93	8,12	8,85	9,18
Br		89,0	106—107	$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{SBr}$	6,83	7,01	8,10	8,03
Br		87,4	200—201	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{SBr}$	6,63	6,98	8,27	7,99

Выход 2-амино-6-нитробензотиазола 70,5%, т. пл. 240—243°. По литературным данным т. пл. 242—243°, 252° [7]. Найдено %: N 21,53; S 16,40.  $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено %: N 21,74; S 16,53.

*6-Бром- и 6-нитробензотиазолил-2-амиды.* Смесь 0,05 моля хлорангидрида соответствующей кислоты в 100 мл ацетон—диоксана (1:1) и 0,1 моля 2-амино-6-бром- или 2-амино-6-нитробензотиазола нагревают на водяной бане в течение 1—2 часов. Фильтруют, промывают абсолютным ацетоном. Фильтр кипятят с водой 2—3 раза, пока фильтрат не становится прозрачным при прибавлении аммиака. Амиды перекристаллизовывают из этанола (таблица 2)..



Таблица 2

X	R	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	Анализ				Br	
					N		S			
					найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено		
Br	$C_6H_4CO$	75,0	195—197	$C_{14}H_6N_2OSBr$	8,51	8,40	9,81	9,60	23,97	24,00
Br	$n-C_2H_5OC_6H_4CO$	75,7	230—231	$C_{18}H_{11}N_2O_2SBr$	7,87	7,71	9,04	8,81	21,73	22,02
Br	$n-C_2H_5OC_6H_4CO$	79,9	197—200	$C_{16}H_{13}N_2O_2SBr$	7,79	7,42	8,80	8,43	20,93	21,20
Br	$n-C_3H_7OC_6H_4CO$	86,9	183—184	$C_{17}H_{15}N_2O_2SBr$	7,22	7,16	8,41	8,17	20,10	20,42
Br	$n-C_3H_7OC_6H_4CO$	86,9	183—185	$C_{17}H_{15}N_2O_2SBr$	7,40	7,16	8,53	8,17	20,07	20,42
Br	$n-C_4H_9OC_6H_4CO$	61,4	191—192	$C_{18}H_{17}N_2O_2SBr$	7,09	6,91	8,06	7,90	19,55	19,73
Br	$n-C_4H_9OC_6H_4CO$	89,1	190—191	$C_{18}H_{17}N_2O_2SBr$	6,82	6,91	8,15	7,90	19,86	19,73
Br	$n-C_4H_9OC_6H_4CO$	71,0	237—239	$C_{13}H_6N_2O_2S_2Br$	7,91	7,58	17,62	17,34	22,01	21,68
Br		74,3	195—196	$C_{12}H_7N_2O_2SBr$	8,27	8,66	9,57	9,90	24,46	24,76
Br		64,3	265—267	$C_{16}H_9N_2O_2SBr$	7,30	7,51	8,56	8,57	21,68	21,43
Br		82,4	132—133	$C_{16}H_{11}N_2O_2SBr$	7,71	7,46	8,56	8,49	21,60	21,28
$NO_2$	$n-C_2H_5OC_6H_4CO$	75,9	195—197	$C_{15}H_{11}N_2O_4S$	12,95	12,76	9,36	9,71		
$NO_2$	$n-C_2H_5OC_6H_4CO$	78,7	210—211	$C_{16}H_{13}N_2O_4S$	12,00	12,24	8,96	9,32		
$NO_2$	$n-C_4H_9OC_6H_4CO$	81,0	217—218	$C_{18}H_{17}N_2O_4S$	11,60	11,31	8,45	8,61		
$NO_2$		45,4	202—203	$C_{16}H_9N_2O_4S$	11,98	12,38	9,36	9,45		

ՄԻ ՔԱՆԻ 4-(պ- ՀԱԼՈԳԵՆԱՖԵՆՆԻԿ) ԹԻԱԶՈԼԻԼ-2-, 6-ՔՐՈՄ- եվ 6-  
ՆԻՏՐՈՔԵՆԶՈԹԻԱԶՈԼԻԼ-2-ԱՄԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Հ. Ս. ԱԶԱՐՅԱՆ, Ռ. Գ. ՄԵԼԻԿ-ՕԶԱՆԶԱՆՅԱՆ, Մ. Հ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ և Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Նախորդ հաղորդումների մեջ նկարագրված են 4-մեթիլ-6-կարբէթօքսի-թիազոլիլ-2-, 4-(պ-ալիօքսիֆենիլ)թիազոլիլ-2-, 4-(պ-ալիօքսիբենզոթիազոլիլ-2- և 6-ալիօքսիբենզոթիազոլիլ-2-ամիդների սինթեզները, նրանց բակտերիացիդ և բակտերիաստատիկ հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով: Շարունակելով հետազոտությունները այս բնագավառում, մենք նպատակահարմար գտանք սինթեզել նաև 4-(պ-հալոգենաֆենիլ)թիազոլիլ-2-, 6-բրոմ- և 6-նիտրոբենզոթիազոլիլ-2-ամիդներ:

4-(պ-հալոգենաֆենիլ)թիազոլիլ-2-ամիդների սինթեզն իրականացրել ենք արոմատիկ և հետերոցիկլիկ տարբեր թթուների քլորանհիդրիդները տաքացնելով 2-ամինա-4-(պ-հալոգենաֆենիլ)թիազոլինների հետ դիօքսանի միջավայրում (աղ. 1): 2-Ամինա-4-(պ-հալոգենաֆենիլ)թիազոլինը ստացել ենք թիոմիդանյութի հետ լողի ներկայությամբ պ-հալոգենացետոֆենոնների ռեակցիայով:

պ-բրոմ- և պ-նիտրոանիլինները սառցային քացախաթթվի միջավայրում ամոնիումի ռոդանատի հետ ռեակցիայի մեջ մտցնելով ստացել ենք 2-ամինա-6-բրոմ- և 2-ամինա-6-նիտրոբենզոթիազոլիներ: Վերջիններս տարբեր թթուների քլորանհիդրիդների հետ ռեակցիայի մեջ մտցնելով սինթեզել ենք համապատասխան բենզոթիազոլիլ-2-ամիդներ (աղ. 2):

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, М. Л. Калдрикян, Т. Р. Овсепян, Р. Ш. Аршакян, Изв. АН АрмССР, ХН, 17, 204 (1964).
2. А. Л. Мнджоян, М. А. Калдрикян, Р. Г. Мелик-Оганджян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 19, 51 (1966); А. Л. Мнджоян, А. С. Азарян, М. А. Ирадян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 19, 127 (1966).
3. R. M. Dodson, L. C. King, J. Am. Chem. Soc., 67, 2242 (1945).
4. A. T. Blomquist, L. J. Dluguid, J. Org. Chem., 12, 718 (1947).
5. Синтезы органических препаратов, т. 1, стр. 104, ИЛ, Москва, 1949.
6. P. N. Bhargava, B. T. Ballga, J. Indian Chem. Soc., 35, 807 (1958) [С. А., 53, 18941g (1959)].
7. T. Takahasi, J. Okada, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 277 (1955). [С. А., 50, 1777e (1956)]; E. Ochiai, K. Kokeguchi, M. Shtimizu, H. Nishizawa, J. Pharm. Soc. Japan, 63, 258 (1943) [С. А., 45, 5153 (1951)].