

## СИНТЕЗ ТИАЗОЛОВ ПИПЕРИДИНОВОГО РЯДА.

Р. А. КУРОЯН, А. И. МАРКОСЯН и С. А. ВАРТАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна  
АН Армянской ССР, Ереван

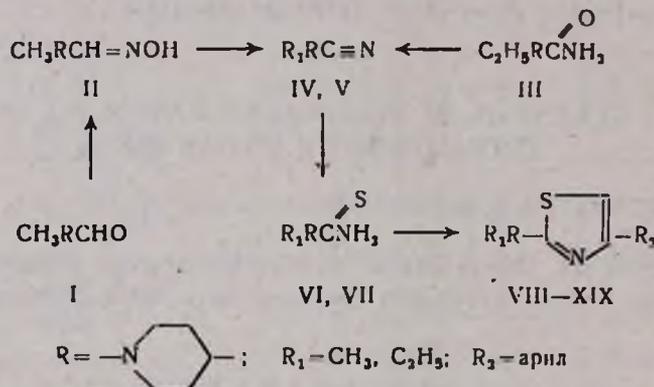
Поступило 21 VII 1982

На основе 1-метил-4-формилпиперидина и амида 1-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты синтезированы тиазолы, содержащие во втором положении пиперидиновый заместитель. Изучена их анальгетическая и антибактериальная активность.

Табл. 1, библиограф. ссылок 10.

Недавно нами было сообщено о синтезе тетрагидропиран- и тетрагидротиапирансодержащих тиазолов [1, 2].

В настоящем сообщении приводятся результаты, полученные при разработке метода синтеза пиперидинсодержащих тиазолов. Известны методы синтеза бензотиазолсодержащих пиперидинов, основанные на восстановлении соответствующих пиридиновых аналогов [3—5] или превращениях пиперидин-4-карбоновой кислоты [6]. Известны также тетрагидропиридин- и 4-оксипиперидинсодержащие тиазолы, проявляющие анальгетическую и противовоспалительную активность [7]. С целью изучения биологических свойств нами осуществлен синтез 2-(1-алкил-4-пиперидил)тиазолов на основе 1-метил-4-формилпиперидина (I) и амида 1-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты (III) по схеме:



1-Метил-4-цианпиперидин (IV) синтезирован превращением альдегида I в оксим II с последующей дегидратацией, а 1-этил-4-цианпиперидин (V)—дегидратацией соответствующего амида III по методу [8]. Взаимодействием IV, V с сероводородом получены тиамиды VI, VII, реакцией которых с  $\omega$ -бромацетофенонами выделены тиазолы VIII—XIX. Структуры синтезированных соединений установлены методами ИК, ПМР и масс-спектрометрии, а чистота—методами ГЖХ и ТСХ.

Изучена анальгетическая и антибактериальная активность синтезированных триазолов. Соединения и их гидрохлориды не обладают анальгетическим действием. Гидрохлориды и гидробромиды триазолов VIII—XIX обладают антибактериальной активностью, но они очень токсичны, причем гидробромиды активнее гидрохлоридов.

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20, масс-спектры—на МХ-1303 с использованием системы прямого ввода образца в ионный источник. ПМР спектры веществ в  $CCl_4$  получены на спектрометре «Varian T-60» с рабочей частотой 60 МГц, внутренний стандарт ТМС, ГЖХ анализ—на приборе «Хром-4» с пламенно-ионизационным детектором, колонка  $120 \times 0,3$  см, неподвижная фаза «Silicon Elastomer E-301» (6%) на хроматоне N-AW (0,20—0,25 мм), обработанном ГМДС; газ-носитель—азот, скорость 0,9 л/ч. ТСХ выполнена на силуфоле UV-254 в системе вода—этанол—уксусная кислота, 2 : 2 : 1.

*Оксим 1-метил-4-формилпиперидина (II)*. К смеси 3,47 г (0,05 моля) солянокислого гидроксилamina и 6 г (0,047 моля) 1-метил-4-формилпиперидина [9] при перемешивании и охлаждении прикапывают раствор 2 г (0,05 моля) NaOH в 10 мл воды при 0—5°. Перемешивают при комнатной температуре 4 ч, экстрагируют бензолом, сушат над сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 4,3 г (64,4%) оксима II, т. кип. 120°/2 мм. После перегонки кристаллизуется, т. пл. 87—89°. Найдено %: С 59,08; Н 9,79; N 19,81.  $C_7H_{14}N_2O$ . Вычислено %: С 59,13; Н 9,92; N 19,70.

*Амид 1-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты (III)*. Смесь 88 г (0,475 моля) этилового эфира 1-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты [10] и раствора 250 г аммиака в 240 мл метилового спирта нагревают в стальной бомбе на водяной бане 50 ч. После отгонки метанола оставшийся амид перекристаллизовывают из толуола. Получают 45 г (60%) амида III, т. пл. 165—166°. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1665, 3200, 3325 ( $CONH_2$ ). Найдено %: С 61,37; Н 10,43; N 11,86.  $C_8H_{16}N_2O$ . Вычислено %: С 61,50; Н 10,32; N 11,93.

*1-Метил-4-цианпиперидин (IV)*. Смесь 3 г (0,021 моля) оксима 1-метил-4-формилпиперидина и 20 мл уксусного ангидрида кипятят с обратным холодильником 3 ч. В вакууме водоструйного насоса отгоняют избыток уксусного ангидрида, остаток подщелачивают насыщенным раствором углекислого калия, экстрагируют эфиром, сушат над сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 1,6 г (61,3%) нитрила IV, т. кип. 61°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,4615,  $d_4^{20}$  0,9521. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2250 ( $C \equiv N$ ), ПМР спектр,  $\delta$ , м. д.: 2,16 с ( $CH_3N$ ). Время удерживания по ГЖХ 1,7 мин/134°. Найдено %: С 67,84; Н 9,61; N 22,48.  $C_7H_{12}N_2$ . Вычислено %: С 67,70; Н 9,74; N 22,56.

*1-Этил-4-цианпиперидин (V)*. Смесь 40 г (0,26 моля) амида 1-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты и 200 мл бензола нагревают до 60° и при перемешивании прикапывают 60 г (0,5 моля) хлористого тионила. Перемешивают при 65—70° 6 ч. После отгонки бензола и хлористого тио-

Соедине- ние	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Выход, %	Т. пл., °С	ПМР спектр, 5СН ти- азола, δ, м. д.
VIII	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	93	54—55	7,26 с
IX	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	91	67—68	7,16 с
X	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98	75—76	7,30 с
XI	CH <sub>3</sub>	<i>m</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	81	99—100	7,40 с
XII	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	74	54	7,20 с
XIII	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	62—63	7,16 с
XIV	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	92	84	7,30 с
XV	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89	99—100	7,16 с
XVI	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<i>m</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92	105—106	7,20 с
XVII	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	91	90—91	7,26 с
XVIII	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<i>p</i> -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	73	60	7,16 с
XIX	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<i>p</i> -CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83	49	7,10 с

\* Гигроскопичен.

## Триазолы VII—XIX

Таблица

Найдено, %				Вычислено, %				R <sub>f</sub>	Т. пл., гидро- бромида, °C	Т. пл. гидро- хлорида, °C
C	H	N	S	C	H	N	S			
69,76	7,09	10,95	12,33	69,72	7,02	10,84	12,41	0,55	189—190	198—199
61,56	5,80	9,64	10,86	61,53	5,85	9,57	10,95	0,59	230—231	159—260
53,32	5,00	8,26	9,43	53,41	5,08	8,30	9,50	0,56	236—238	259—260
53,49	5,14	8,36	9,51	53,41	5,08	8,30	9,50	0,62	89—90	119—120
70,64	7,45	10,22	11,73	70,55	7,40	10,28	11,77	0,50	128—129	*
66,53	7,05	9,77	11,10	66,63	6,99	9,71	11,12	0,60	134—136	121—122
70,50	7,48	10,33	11,18	70,55	7,40	10,28	11,77	0,52	113—114	149—150
62,80	6,09	9,17	10,51	62,63	6,24	9,13	10,45	0,51	140	188—189
54,77	6,18	7,84	9,07	54,70	6,03	7,97	9,13	0,50	230	234
54,75	6,12	7,88	9,07	51,70	6,03	7,97	9,13	0,50	124—125	135—136
71,20	7,77	9,70	11,08	71,28	7,47	9,78	11,19	0,56	171—172	179—180
67,58	7,45	9,20	10,66	67,51	7,33	9,26	10,60	0,58	165—166	120

нила оставшуюся массу растворяют в 60 мл воды, подщелачивают насыщенным раствором углекислого калия, экстрагируют эфиром и сушат над сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 27 г (75,1%) нитрила V, т. кип. 85°/2,5 мм,  $n_D^{20}$  1,4650,  $d_4^{20}$  0,9364. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2250 ( $C\equiv N$ ). Время удерживания по ГЖХ 1,9 мин/143°. Найдено %: С 69,48; Н 10,30; N 20,21.  $C_8H_{14}N_2$ . Вычислено %: С 69,52; Н 10,21; N 20,27.

Тиоамид 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (VI). Через смесь 6 г (0,0483 моля) 1-метил-4-цианпиперидина, 35 мл пиридина и 12 мл триэтиламина при нагревании до 70—75° и перемешивании пропускают ток сероводорода в течение 6 ч. Реакционную смесь оставляют на ночь, добавляют 20 мл эфира. Выпавший тиоамид фильтруют, на фильтре промывают эфиром, бензолом и сушат в вакуум-эксикаторе. Получают 4,6 г (60,1%) тиоамида VI, т. пл. 168—169°. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3220 ( $NH_2$ );  $m/e$  158. Найдено %: С 53,13; Н 8,92; N 17,70; S 20,26.  $C_7H_{14}N_2S$ . Вычислено %: С 53,20; Н 8,79; N 17,77; S 20,22.

Аналогично из 33 г (0,24 моля) 1-этил-4-цианпиперидина получено 21 г (51,2%) тиоамида VII, т. пл. 144—145°. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3235 ( $NH_2$ );  $m/e$  172. Найдено %: С 55,71; Н 9,42; N 16,42; S 18,47.  $C_8H_{16}N_2S$ . Вычислено %: С 55,77; Н 9,36; N 16,26; S 18,61.

Тиазолы VIII—XIX. Смесь 0,02 моля тиоамида 1-алкилпиперидин-4-карбоновой кислоты, 0,02 моля  $\omega$ -бромацетофенона и 60 мл ацетона кипятят с обратным холодильником 5 ч. Выпавший гидробромид тиазола фильтруют, промывают эфиром, ацетоном и сушат в вакуум-эксикаторе. Свободные тиазолы получают обработкой водных растворов гидробромидов тиазолов 20% водным раствором NaOH (табл.).

## ՊԻՊԵՐԻԴԻՆԱՅԻՆ ՇԱՐՔԻ ԹԻԱԶՈՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Բ. Հ. ԿՈՒՌՅԱՆ, Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ և Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆԻԱՆ

Նկարագրված է երկրորդ դիրքում պիպերիդինային տեղակալիչ պարունակող թիազոլների սինթեզը 1-մեթիլ-4-ֆորմիլպիպերիդինի և 1-էթիլպիպերիդին-4-կարբոնաթթվի էթիլէսթերի հիման վրա: Ուսումնասիրված են նրանց հակաբակտերիալ և անալգետիկ հատկությունները:

## SYNTHESIS OF THIAZOLES OF THE PIPERIDINE SERIES

R. A. KURÖYAN, A. I. MARKOSSIAN and S. A. VARTANIAN

Thiazoles containing a piperidinic substituent in the second position have been synthesized on the basis of 1-methyl-4-formylpiperidine and ethyl 1-ethylpiperidine-4-carboxylate.

The antibacterial and analgesic properties of the synthesized compounds have been studied.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Р. А. Куроян, А. И. Маркосян, С. А. Вартамян, Д. А. Авакимян, Ш. Г. Оганян, Арм. хим. ж., 36, 547 (1983).

