

Тиазолы XLIII—LXI. Смесь 0,02 моля тиоамида (тиомочевины), 0,02 моля галогенкетона и 30 мл спирта кипятят с обратным холодильником 3 ч. Спирт отгоняют, полученную массу промывают эфиром, обрабатывают 20% раствором K_2CO_3 . Выпавший тиазол фильтруют или экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перекристаллизовывают из бензола или перегоняют. Константы приведены в табл. 2.

ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՊԻՐԱՆԱՑԻՆ ՑԻԿԼ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԹԻԱԶՈՒՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ
ՀԱԿԱՐԱԿՏԵՐԻԱԿ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Բ. Հ. ԿՈՒՐՈՅԱՆ, Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Զ. Ա. ԱՎԱԿԻՄՅԱՆ և
Է. Հ. ՕԶԱՆՅԱՆ

Մշակված է երկրորդ և չորրորդ դիրքերում տետրահիդրոպիրանային օղակ պարունակող թիազոլների սինթեզի մեթոդներ:

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF THIAZOLES
CONTAINING TETRAHYDROPYRAN RINGS

R. A. KUROYAN, A. I. MARKOSSIAN, S. A. VARTANIAN,
D. A. AVAKIMIAN and Sh. G. OGANIAN

Methods for the synthesis of thiazoles bearing tetrahydropyran rings in the second and fourth positions have been elaborated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Э. Мураяма, Т. Хибичо, Яп. пат. № 53—144573, РЖХ 22099 (1979).
2. Фр. пат. № 2391212, РЖХ 24079 (1979).
3. S. Diater, Пат. ФРГ № 2 726573, РЖХ 10111 (1980).
4. C. S. Gibson, D. A. Johnson, J. Chem. Soc., 1930, 2525.
5. Р. А. Куроян, А. И. Маркосян, С. А. Вартамян, Р. Р. Сафразбекян, Д. З. Партев, Хим. фарм. ж., 16, 943 (1982).
6. A. Burger, Пат. США № 2 409913 (1946).
7. Р. А. Куроян, А. И. Маркосян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 34, 52 (1981).
8. Методы экспериментальной химиотерапии, Изд. «Медицина», М., 1971, стр. 109.

Армянский химический журнал, т. 36, № 9, стр. 603—609 (1983 г.)

УДК 547.818.1+547.789.1

СИНТЕЗ ТЕТРАГИДРОТИОПИРАНСОДЕРЖАЩИХ ТИАЗОЛОВ

Р. А. КУРОЯН, А. И. МАРКОСЯН, С. А. ВАРТАМЯН и Д. З. ПАРТЕВ

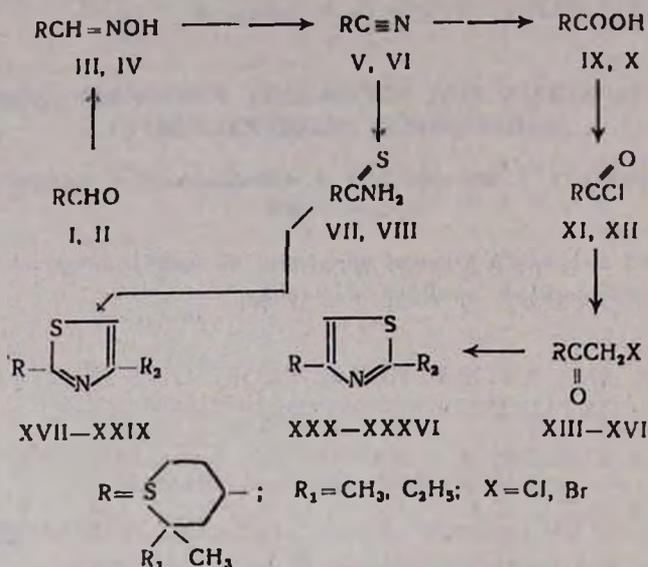
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 21 VII 1982

Разработаны методы синтеза тиазолов, содержащих тетрагидротиапирановый цикл во втором или четвертом положениях.

Табл. 3, библиограф. ссылки 2.

Ранее было сообщено о синтезе и биологических свойствах тетрагидропирансодержащих триазолов [1], представляющих интерес в качестве возможных активаторов фермента MAO. В продолжение исследований в данном направлении разработаны методы синтеза триазолов, содержащих тетрагидропирановый цикл во втором или четвертом положениях. Синтез осуществлен по следующей схеме:



Тетрагидропиран-4-нитрилы V, VI, полученные из альдегидов I, II через их оксимы III, IV, при реакции с сероводородом образуют тиоамиды VII, VIII, которые действием α -бромкетонов превращены в триазолы, содержащие тетрагидропирановый цикл во втором положении. На основе нитрилов V, VI получены также тетрагидропиран-4-карбоновые кислоты IX, X. Этот путь синтеза вышеуказанных кислот является наиболее рациональным, т. к. прямое окисление альдегидов I, II может сопровождаться окислением сульфидной группы. Хлорангидриды кислот XI, XII были превращены в галогенметилкетоны XIII—XVI, реакция которых с тиоамидами и тиомочевинной приводит к триазолам, в которых тетрагидропирановый цикл находится в четвертом положении. Структура промежуточных соединений и триазолов установлена методами ИК, ПМР и масс-спектрометрии, а чистота—методами ГЖХ и ТСХ.

Изучено влияние соединений XVIII, XIX и XX на температуру и поведение белых мышей, а также их действие на эффекты резерпина и апорфина.

У мышей соединение XVIII в течение 3 ч после введения вызывало слабый экзофтальм, повышение двигательной активности и тактильной чувствительности и не влияло на температуру тела животных. Соединения XIX и XX не оказывали заметного действия на температуру и поведение мышей.

Соединение XVIII, введенное крысам по 50 мг/кг за 1 ч до резерпина, противодействовало депримирующим эффектам нейролептика: блефароптозу, каталепсии, уптению спонтанных движений.

Введенное мышам в дозе 50 мг/кг до апоморфина соединение XVIII несколько усиливало апоморфиновую гипотермию и не оказывало влияния на его гипотермический эффект.

Соединения XIX и XX не влияли на эффекты резерпина и апоморфина.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20, масс-спектры—на приборе 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 выполнен на приборе «Хром-4» с пламенно-ионизационным детектором, колонка 120×0,3 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 бензол—гексан—спирт, 10 : 2 : 1 (XVII—XXIX) и спирт—бензол, 5 : 2 (XXX—XXXVI).

Оксим-2-метил-2-этил-4-формилтетрагидротиопирана (III). В реакционную колбу помещают 31 г (0,18 моля) I и 13,9 г (0,2 моля) солянокислого гидроксиламина. При охлаждении льдом с солью и перемешивании прикапывают раствор 9,6 г (0,24 моля) NaOH в 36 мл воды при 0—5°. Перемешивают при комнатной температуре 6 ч, экстрагируют бензолом и сушат над сульфатом натрия. После отгонки бензола остаток перегоняют в вакууме. Получают 27 г (80,1%) оксима III, т. кип. 142—145°/5 мм, n_D^{20} 1,5260, d_4^{20} 1,0943. Найдено %: С 57,75; Н 9,19; N 7,60; S 17,07. $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NOS}$. Вычислено %: С 57,71; Н 9,15; N 7,48; S 17,12. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1665 (C=N), 3300 (OH).

Аналогичным способом из 27 г (0,186 моля) II, 13,9 г (0,2 моля) солянокислого гидроксиламина и 9,6 г (0,24 моля) NaOH в 36 мл воды получают 23,9 г (74,3%) оксима IV*, т. кип. 132—135°/8 мм, n_D^{20} 1,5270, d_4^{20} 1,1234 [2]. Найдено %: С 55,38; Н 8,76; N 8,00; S 18,61. $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NOS}$. Вычислено %: С 55,45; Н 8,73; N 8,08; S 18,50. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1650 (C=N), 3320 (OH).

Нитрил 2-метил-2-этил-тетрагидротиопиран-4-карбоновой кислоты (V). Смесь 48 г (0,25 моля) оксима III и 220 мл уксусного ангидрида при перемешивании нагревают до 125° 4 ч. Реакционную смесь охлаждают льдом с солью и нейтрализуют насыщенным раствором углекислого калия до щелочной реакции. Экстрагируют эфиром, промывают водой и сушат над сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 36 г (83,0%) нитрила V, т. кип. 120—123°/5 мм, n_D^{20} 1,5050, d_4^{20} 1,0225. Найдено %: С 63,76; Н 10,72; N 8,20; S 19,00. $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NS}$. Вычислено %: С 63,85; Н 10,64; N 8,27; S 18,94. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2255 (C≡N). Время удерживания по ГЖХ 2,1 мин/172°.

Аналогичным способом из 24 г (0,14 моля) оксима IV в 130 мл уксусного ангидрида получают 21,5 г (99%) нитрила VI*, т. кип. 98—

* В работе [2] при определении констант оксима IV и нитрила VI были допущены неточности.

101°/4 мм, n_D^{20} 1,5020, d_4^{20} 1,0325. Найдено %: С 61,75; Н 8,52; N 8,95; S 20,62. $C_8H_{13}NS$. Вычислено %: С 61,89; Н 8,44; N 9,02; S 20,65. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2250 ($C\equiv N$). Время удерживания по ГЖХ 1,4 мин/172°.

Тиоамид 2,2-диметилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (VII). Через смесь 33 г (0,24 моля) нитрила VI, 120 мл пиридина и 40 мл триэтиламина при перемешивании и нагревании до 70—80° пропускают ток сероводорода в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°, при этой температуре пропускают ток сероводорода в течение 30 мин и оставляют при комнатной температуре 2 дня. Растворители удаляют и оставшийся тиоамид перекристаллизовывают из бензола. Получают 20 г (44,9%) тиоамида VII, т. пл. 106°. Найдено %: С 50,74; Н 7,87; N 7,35; S 33,75. $C_8H_{15}NS_2$. Вычислено %: С 50,75; Н 7,99; N 7,40; S 33,87. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3265, 3340 (NH_2). Мол. вес 189 (масс-спектрометрически).

Аналогично получен тиоамид 2-метил-2-этилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (VIII), который использован без очистки.

Тиазолы XVII—XXIX. В колбе Эрленмейера к раствору 0,02 моля α -бромкетона прибавляют раствор 0,02 моля тиоамида в 15 мл ацетона. Выпавший гидробромид тиазола фильтруют, промывают ацетоном, эфиром и сушат в вакуум-эксикаторе. Для получения гидрхлоридов гидробромиды тиазолов обрабатывают 30% раствором углекислого кальция, экстрагируют эфиром и промывают водой. К высушенному над сульфатом магния раствору прибавляют эфирный раствор хлористого водорода. Выпавшую соль фильтруют, промывают эфиром и сушат в вакуум-эксикаторе. Выходы и константы тиазолов приведены в табл. 1.

2-Метил-2-этилтетрагидропиран-4-карбоновая кислота (IX). Смесь 40 г (0,236 моля) нитрила V, 22,4 г (0,4 моля) КОН, 70 мл триэтиленгликоля, 10 мл этилового спирта и 15 мл воды нагревают при перемешивании до 120° 10 ч. Прибавляют 80 мл 18% соляной кислоты, экстрагируют эфиром, промывают водой и сушат над сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 35,1 г (79,0%) кислоты IX, т. кип. 153—155°/3,5 мм, n_D^{20} 1,5140, вязкая жидкость. Найдено %: С 57,50; Н 8,69; S 16,99. $C_9H_{16}O_2S$. Вычислено %: С 57,41; Н 8,56; S 17,03. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1740 ($C=O$), 3300—3500 (ОН). Время удерживания по ГЖХ 1,9 мин/192°.

Аналогично из 32 г (0,206 моля) нитрила VI, 22,4 г (0,4 моля) КОН, 70 мл триэтиленгликоля, 10 мл этилового спирта и 15 мл воды получают 30 г (83,6%) кислоты X, т. кип. 138—140°/2 мм. После перегонки продукт кристаллизуется, т. пл. 66° [2].

Хлорангидрид 2-метил-2-этилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (XI). К раствору 26 г (0,138 моля) кислоты IX в 200 мл бензола прибавляют 18 г (0,15 моля) хлористого тионила и смесь при перемешивании нагревают 6 ч при 70—75°. Бензол и избыток хлористого тионила отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают 24 г (84,2%) хлорангидрида XI, т. кип. 95—96°/2 мм, n_D^{20} 1,5120, d_4^{20} 1,1358. Найдено %: С 52,36; Н 7,38; S 15,44; Cl 17,24. $C_9H_{16}OSCl$. Вычислено %: С 52,29; Н 7,31; S 15,51; Cl 17,15. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1785 ($C=O$).

Таблица 1

Гидрохлориды тиазолов XVII—XXIX

Соединение	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °C	ИК спектр, $\nu_{C=SAr}$	ПМР* спектр, 5СН тиазола, δ , м. д.	Масс-спектр, <i>m/e</i>	Найдено, %				Вычислено, %				R _f ^o	Т. пл. гидробромида, °C
								C	H	S	Hal	C	H	S	Hal		
XVII	CH ₃	C ₆ H ₅	86	143—144	1590 : 1610	7,26		59,07	6,27	19,50	10,82	58,96	6,19	19,67	10,90	0,83	221—223
XVIII	CH ₃	<i>n</i> -ClC ₆ H ₄	59	147—149	1605	7,27	323 325	53,25	5,42	17,70	19,70	53,33	5,31	17,79	19,68	0,83	206—207
XIX	CH ₃	<i>n</i> -BrC ₆ H ₄	100	133—135	1600	7,20		47,52	4,77	15,98	28,61	47,47	4,73	15,84	28,50	0,85	206—207
XX	CH ₃	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	100	196—197	1595	7,20		47,42	4,85	15,69	28,58	47,47	4,73	15,84	28,50	0,76	207—208
XXI	CH ₃	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	88	107—108	1595	7,06		51,95	5,10	17,16	9,63	51,81	5,16	17,29	9,56	0,78	183—184
XXII	CH ₃	<i>n</i> -CH ₂ C ₆ H ₄	78	150	1590 : 1610	7,06	303	60,23	6,69	18,94	10,56	60,14	6,53	18,18	10,44	0,87	186—187
XXIII	CH ₃	<i>n</i> -CH ₂ OC ₆ H ₄	86	114—115	1570 : 1610	7,53	319	57,55	6,11	17,89	10,12	57,43	6,24	18,03	9,97	0,75	135—136
XXIV	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	66	167—168	1590 : 1610	7,23		60,13	6,61	18,97	10,32	60,14	6,53	18,88	10,44	0,84	167—168
XXV	C ₂ H ₅	<i>n</i> -ClC ₆ H ₄	76	155—156	1605	7,53		54,64	5,72	17,19	19,03	54,94	5,65	17,13	18,94	0,77	175—176
XXVI	C ₂ H ₅	<i>n</i> -BrC ₆ H ₄	63	135—136	1600	7,46	381 383	48,68	4,96	15,26	27,60	48,75	5,05	15,31	27,54	0,86	182—183
XXVII	C ₂ H ₅	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	59	155—157	1595	7,36		48,80	5,13	15,28	27,45	48,75	5,05	15,31	27,54	0,76	—
XXVIII	C ₂ H ₅	<i>n</i> -CH ₂ C ₆ H ₄	51	96	1590 : 1610	7,13	317	61,06	6,80	18,29	10,18	61,15	6,84	18,13	10,03	0,86	162—163
XXIX	C ₂ H ₅	<i>n</i> -CH ₂ OC ₆ H ₄	56	67—68	1570 : 1610	7,13		58,61	6,49	17,50	9,72	58,50	6,55	17,36	9,59	0,79	—

* Для свободных тиазолов.

Галогенметилкетоны XIII—XVI

Таблица 2

Соединение	R ₁	X	Выход, %	Т. кип., °C/мм, т. пл., °C	ПМР спектр, δ, м. д.	Найдено, %				Вычислено, %			
						C	H	S	Hal	C	H	S	Hal
XIII	CH ₃	Br	89	81—82	3,83 (C)CH ₂ Br	42,97	6,13	12,81	31,79	43,04	6,02	12,76	31,81
XIV	CH ₃	Cl	95	65—66	4,03 (C)CH ₂ Cl	52,20	7,40	15,46	17,21	52,29	7,31	15,51	17,15
XV	C ₂ H ₅	Cl	67	127—129,2	4,01 (C)CH ₂ Cl	54,46	7,71	14,58	16,13	54,41	7,76	14,52	16,06
XVI	C ₂ H ₅	Br	88	—	3,80 (C)CH ₂ Br	45,36	6,40	12,17	30,17	45,29	6,46	12,09	30,13

Триазолы XXX—XXXVI

Таблица 3

Соединение	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. кип., °C/2 мм (т. пл., °C)	ПМР спектр, 5СН триазола, δ, м. д.	Найдено, %				Вычислено, %				R _f
						C	H	N	S	C	H	N	S	
XXX	CH ₃	CH ₃	86	138—139	6,43	58,18	7,57	6,15	28,00	58,10	7,56	6,13	28,08	0,63*
XXXI	CH ₃	NH ₂	88	(155—156)	6,03	52,63	4,49	12,25	28,09	52,59	4,41	12,27	28,05	0,71
XXXII	CH ₃	NHCCH ₃ O	89	(231—232)	6,44	53,38	6,77	10,43	23,70	53,30	6,71	10,36	23,71	0,73
XXXIII	CH ₃	C ₆ H ₅	72	204—206	6,60	66,43	6,56	4,88	22,11	66,39	6,62	4,84	22,15	0,77
XXXIV	C ₂ H ₅	CH ₃	78	148—149	6,46	59,75	8,01	5,74	26,49	59,70	7,93	5,80	26,56	0,62*
XXXV	C ₂ H ₅	NH ₂	83	(88—89)	6,00	54,54	7,40	11,62	26,36	54,50	7,48	11,56	26,45	0,71
XXXVI	C ₂ H ₅	NHCCH ₃ O	66	(181—182)	6,44	54,99	7,10	9,93	22,48	54,90	7,09	9,85	22,54	0,75

* ТСХ — система бензол—гексан—этанол, 10:2:1.

Аналогично получен хлорангидрид XII, т. кип. 96—98°/4 мм, n_D^{20} 1,5140 [2].

2,2-Диалкилтетрагидротхиопиран-4-галогенметилкетоны XIII—XVI. К охлажденному до -5° эфирному раствору диазометана, полученному из 41 г (0,4 моля) N-нитрозометилмочевины, прибавляют раствор 0,1 моля хлорангидрида в 100 мл абс. эфира с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 5° и при комнатной температуре перемешивают 1 ч. Охлаждают льдом с солью и при $0-5^\circ$ прикапывают 100 мл хлористоводородной или бромистоводородной кислоты. Нагревают при $25-28^\circ$ в течение часа. Эфирный слой отделяют, промывают 10% раствором бикарбоната натрия, водой и сушат над хлоридом кальция. После отгонки эфира остаток перегоняют или перекристаллизовывают из гексана. Константы приведены в табл. 2.

Тиазолы XXX—XXXVI. Смесь 0,02 моля галонидметилкетона, 0,02 моля тиоамида (тиомочевины) и 20 мл спирта нагревают с обратным холодильником 2 ч. Спирт отгоняют, остаток промывают эфиром, фильтруют. Кристаллы обрабатывают 30% раствором углекислого калия. Свободное основание фильтруют или экстрагируют эфиром, промывают водой и сушат над сульфатом магния. После удаления эфира остаток перекристаллизовывают из бензола или перегоняют (табл. 3).

ՏՅՏՐԱՀԻԴՐՈՒԹԻՈՊԻՐԱՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԹԻԱԶՈՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ռ. Հ. ԿՈՒՐՈՅԱՆ, Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ս. Ա. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ Ե Ռ. Զ. ՊԱՐԹԵՎ

Մշակված է երկրորդ և չորրորդ դիրքերում տետրահիդրոթիոպիրանային օղակ պարունակող թիազոլների սինթեզի մեթոդներ:

SYNTHESIS OF THIAZOLES CONTAINING OF TETRAHYDROTHIOPYRAN RINGS

R. A. KUROYAN, A. I. MARKOSSIAN, S. A. VARTANIAN and D. Z. PARTEV

Methods for the synthesis of thiazoles bearing tetrahydrothiopyran rings in the second and fourth positions have been developed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Р. А. Куроян, А. И. Маркосян, С. А. Вартамян, Р. Р. Сафразбекян, Д. З. Партев, Хим.-фарм. ж., 16, 943 (1982).
2. Р. С. Вартамян, Ж. В. Козарян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 33, 224 (1980).