

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես 57, №3, 2004 Химический журнал Армении

УДК 891.1

**СИНТЕЗ 4-[1-(3,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-1-ЦИКЛОПЕНТИЛ]-
И 4-[4-(3,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-4-ТЕТРАГИДРОПИРАНИЛ]-
2-АМИНОТИАЗОЛОВ**

**А. А. АГЕКЯН, Л. Ш. ПИРДЖАНОВ,
Э. А. МАРКАРЯН и С.А. АРУТЮНЯН**

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

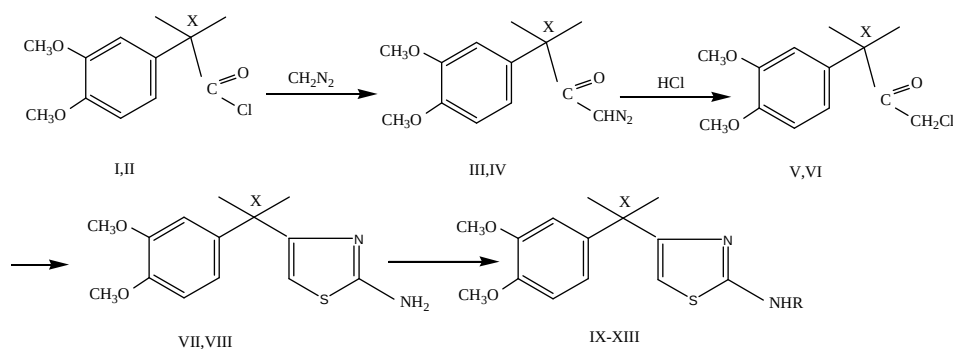
Поступило 15 XII 2003

На основе хлорангидридов 3,4-диметоксифенилциклопентан- и 4-(3,4-диметоксифенил)-4-тетрагидропиранкарбоновых кислот через диазокетоны получены хлорметилкетоны, конденсацией которых с тиомочевинной выделены соответствующие 4-замещенные 2-аминотиазолы.

Библ. ссылок 5.

В продолжение исследований в области 4-замещенных 2-аминотиазолов [1], обладающих избирательным действием на α_2 -адренорецепторы, нами осуществлен синтез новых 2-аминотиазолов, замещенных в четвертом положении соответственно цикlopентановыми или тетрагидропирановыми заместителями, которые, в свою очередь, содержат 3,4-диметоксифенильный радикал.

Синтез указанных соединений осуществлен по следующей схеме.



I, III, V, VII, IX, XI, X=(CH₂)₄

II, IV, VI, VIII, X, XII, XIII, X=(CH₂CH₂)₂O

IX-XIII R = CHO; CH₃; CH₂ = CH-CH₂-

В качестве исходных компонентов использованы хлорангидриды 3,4-диметоксифенилциклопентан- и тетрагидропиранкарбоновых кислот I, II [2], конденсацией которых с диазометаном выделены диазокетоны III, IV, переведенные действием соляной кислоты в хлорметилкетоны V, VI. Реакцией последних с тиомочевинной получены соответствующие 2-аминотиазолы VII, VIII. Формилирование [3] и последующее восстановление полученных амидов IX, X алюмогидридом лития приводит к N-метильным производным XI, XII. N-Аллильное производное XIII получено реакцией хлорметилкетона VI с аллилтиомочевинной.

Изучение ИК спектров синтезированных соединений выявило наличие таутомерии в аминотиазолах VII и VIII, вследствие чего в спектрах этих соединений наблюдаются три полосы поглощения, характерные для -NH-C=NH и -N=C-NH₂ групп. В случае же замещенных по азоту аминотиазолов IX-XIII таутомерия не наблюдается, что доказано наличием в их ИК спектрах лишь одной полосы поглощения, характерной для NH группы.

Строение и чистота синтезированных соединений подтверждены данными физико-химического анализа.

Исследовались эффекты соединений VII-XIII на свойство блокировать постсинаптические сосудистые α₂-адренорецепторы [4] и на антигипоксическое действие [5]. По искомым активностям фармакологический интерес представляют тетрагидропиранильные производные 2-аминотиазолов VIII и XII.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе "UR-20" (в вазелиновом масле), спектры ЯМР ¹H – на спектрометре "Varian T-60" в дейтерированных растворителях, внутренний

стандарт – ТМС, масс-спектры – на спектрометре “MX-1320”. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254”, проявитель – пары йода.

1-(3,4-Диметоксифенил)-1-циклопентил-1- diaзокетон III. Смесь 13,5 г (0,05 моля) хлорангидрида I и 4,2 г (0,1 моля) diaзометана, полученного из 10 г нитрозометилмочевины, в 100 мл абс.эфира выдерживают 8 ч при комнатной температуре. Отгоняют растворитель, остаток перекристаллизовывают из эфира. Выход 10 г (73,0%); т.пл. 93-95°C. R_f 0,51 (бензол). Найдено, %: С 65,42; Н 6,45; N 10,02. $C_{15}H_{18}N_2O_3$. Вычислено, %: С 65,67; Н 6,61; N 10,21. ИК спектр: 2120 cm^{-1} ($N_2C=O$).

4-(3,4-Диметоксифенил)-4-тетрагидропиранил- diaзокетон IV получают аналогично III из 7,1 г (0,025 моля) хлорангидрида II и 2,1 г (0,05 моля) diaзометана. Выход 5,7 г (78,8%); т.пл. 100-101°C. R_f 0,46 (бензол). Найдено, %: С 61,89; Н 6,08; N 9,48. $C_{15}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: С 62,05; Н 6,25; N 9,65. ИК спектр: 2120 cm^{-1} ($N_2C=O$). Спектр ЯМР 1H (CCl_4), δ , м.д.: 2-2,3 м (4Н, CH_2CCH_2); 3,6-3,7 м (4Н, CH_2OCH_2); 3,8 с (6Н, $2CH_3O$); 5,0 с (1Н, СН); 7,2 м (3Н, аром).

1-(3,4-Диметоксифенил)-1-циклопентилхлорметилкетон V. К раствору 5,5 г (0,02 моля) diaзокетона III в 50 мл бензола при 5° прибавляют 22 мл соляной кислоты и перемешивают 1,5 ч при 30°C. Отделяют слои, бензольный промывают водой, сушат, растворитель отгоняют и остаток перекристаллизовывают из эфира. Выход 3,6 г (63,1%); т.пл. 102-103°C. R_f 0,56 (бензол). Найдено, %: С 63,48; Н 6,55; Cl 12,31. $C_{15}H_{19}O_3Cl$. Вычислено, %: С 63,71; Н 6,77; Cl 12,54. ИК спектр: 1720 cm^{-1} ($C=O$).

4-(3,4-Диметоксифенил)-4-тетрагидропиранилхлорметилкетон VI получают аналогично V из 6 г (0,02 моля) diaзокетона IV и 22 мл соляной кислоты. Выход 3,6 г (66,0%); т.пл. 120-122°C (из эфира). R_f 0,50 (бензол). Найдено, %: С 60,15; Н 6,32; Cl 12,15. $C_{15}H_{19}O_4Cl$. Вычислено, %: С 60,30; Н 6,66; Cl 11,87. ИК спектр: 1710 cm^{-1} ($C=O$).

4-[1-(3,4-Диметоксифенил)-1-циклопентил]-2-аминотиазол VII. Смесь 4 г (0,014 моля) хлорметилкетона V и 1 г (0,014 моля) тиомочевины в 30 мл спирта кипятят 5 ч. Отгоняют растворитель, остаток обрабатывают раствором карбоната натрия и экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают водой, сушат сернокислым натрием, отгоняют растворитель и кристаллический остаток перекристаллизовывают из спирта. Выход 3,2 г (74,4%); т.пл. 204-205°C. R_f 0,59 (бензол-ацетон, 1:1). Найдено, %: С 62,81; Н 6,80; N 9,21; S 10,60. $C_{16}H_{20}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 63,12; Н 6,62; N 9,20; S 10,52. ИК спектр, ν , cm^{-1} . 3400, 3270, 3100 ($-N=C-NH_2$, $-NH-C=NH$); 1630 ($C=N$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1,7-2,2 м [8Н, $(-CH_2-)_4$]; 3,92 и 3,95 с (6Н, $2CH_3O$); 5,0-5,1 м (2Н, NH_2); 6,2 с (1Н, СН); 6,9 м (3Н, аром.). Масс-спектр: M^+ 304. Т. пл. гидрохлорида 187-188°.

4-[4-(3,4-Диметоксифенил)-4-тетрагидропиранил]-2-аминотиазол VIII получают аналогично VII из 6 г (0,02 моля) хлорметилкетона VI и 1,6 г (0,02 моля) тиомочевины. Выход 5 г (78,4%); т.пл. 182-184°C (из спирта). R_f 0,50 (бензол-ацетон,

1:1). Найдено, %: С 59,75; Н 6,13; N 8,56; S 9,79. $C_{16}H_{20}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 59,97; Н 6,29; N 8,74; S 9,98. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3410, 3310, 3215(-N=C-NH₂, -NH-C=NH); 1650(C=N). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2,2-2,4 м (4H, CH₂-C-CH₂); 3,7-3,8 м (4H, CH₂OCH₂); 3,9 с (6H, 2CH₃O); 5,05-5,2 м (2H, NH₂); 6,2 с (1H, CH); 6,8 м (3H, аром.). Масс-спектр: M^+ 320. Т.пл. гидрохлорида 152-154°C.

N-Формил-4-[1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклопентил]-2-аминотиазол IX. К 6,5 г (0,026 моля) амина VII прибавляют по каплям смесь 10 мл уксусного ангидрида и 4,5 мл формалина, выдержанную 2 ч при 60°C, и перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Отгоняют растворитель и остаток перекристаллизовывают из смеси спирт-петролейный эфир. Выход 4,9 г (69,0%); т.пл. 142-144°C. R_f 0,49(бензол-ацетон, 2:1). Найдено, %: С 66,32; Н 7,21; N 8,54; S 9,41. $C_{17}H_{20}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 66,26; Н 7,02; N 8,30; S 9,29. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3080(NH); 1660(NC=O).

N-Формил-4-[(3,4-диметоксифенил)-4-тетрагидропиранил]-2-аминотиазол X получают из 4,7 г (0,015 моля) амина VIII в условиях синтеза соединения IX. Выход 4,1 г (80%); т.пл. 193-195°C (из бензола). R_f 0,53 (бензол-ацетон, 2:1). Найдено, %: С 63,05; Н 6,45; N 7,99; S 8,71. $C_{17}H_{20}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 62,75; Н 6,65; N 7,74; S 8,9. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3180 (NH); 1670 (NC=O). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2,2-2,5 м (4H, CH₂OCH₂); 3,6-3,8 м (4H, CH₂OCH₂); 3,8 и 3,85 с (6H, 2CH₃O); 6,7 с (1H, CH); 6,8 м (3H, аром); 8,0 с (1H, NH); 11,0 с (1H, CHO).

Гидрохлорид N-метил-4-[1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклопентил]-2-аминотиазола (XI(HCl)). К 1,2 г (0,03 моля) алюмогидрида лития приливают 50 мл абс. эфира и по каплям прибавляют 4 г (0,015 моля) амида IX в 50 мл тетрагидрофурана и кипятят 20 ч. Разлагают водой, фильтруют и отгоняют растворитель. Остаток растворяют в абс. эфире и действием эфирного раствора хлористого водорода переводят в гидрохлорид. Выход XII·HCl 2,6 г (60,1%); т.пл. 164-168°C (из спирта). R_f 0,54 (бензол-ацетон, 1:1, пары NH₃). Найдено, %: N 8,02; S 9,31; Cl 9,77. $C_{17}H_{22}N_2O_2S \cdot HCl$. Вычислено, %: N 7,89; S 9,02; Cl 10,00. Спектр ЯМР 1H (CD_3OD), δ , м.д.: 1,7-2,4 м (8H, (-CH₂-)₄); 3,0 с (3H, NCH₃); 3,90 и 3,95 с (6H, 2CH₃O); 6,8 с (1H, CH); 7,3 м (3H, аром.);

Гидрохлорид N-метил-4-[4-(3,4-диметоксифенил)-4-тетрагидропиранил]-2-аминотиазола (XII(HCl)) получают из 3,5 г (0,01 моля) амида X и 0,8 г алюмогидрида лития в условиях синтеза соединения XI. Выход XII·HCl 2,7 г (72,6%); т.пл. 170-172°C (из спирта). R_f 0,50 (бензол-ацетон, 1:1, пары NH₃). Найдено, %: N 7,83; S 8,81; Cl 9,79. $C_{17}H_{22}N_2O_3S \cdot HCl$. Вычислено, %: N 7,55; S 8,64; Cl 9,56. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2,1-2,4 м (4H, CH₂CCH₂); 2,9 с (3H, CH₃); 3,6-3,75 м (4H, CH₂OCH₂); 3,8 с (6H, 2CH₃O); 6,7 с (1H, CH); 6,9 м (3H, аром).

N-Аллил-4-[4-(3,4-диметоксифенил)-4-тетрагидропиранил]-2-аминотиазол XII получают аналогично амину VII из 6 г (0,02 моля) аллилтиомочевины. Выход XIII 5,1 г (64,8%); т.пл. 105-106°C (из спирта). R_f 0,58 (бензол-ацетон, 1:1). Найдено, %: С 63,05; Н 6,45; N 7,98; S 8,71. $C_{19}H_{24}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 63,35; Н 6,66; N 7,77; S 8,88.

ИК спектр, ν ; 3200 cm^{-1} (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3); δ , м.д.: 2,2-2,4 м (4H, CH_2CCH_2); 3,6-3,7 м (2H, CH_2N); 3,75 м (4H, CH_2OCH_2); 3,85 с (6H, $2\text{CH}_3\text{O}$); 5,0-5,4 м (3H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6,1 с (1H, CH); 6,8-7,8 м (3H, аром.). Т. пл. гидрохлорида 148-150°C.

4-[1-(3,4-ԴԻՄԵԹՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)-1-ՑԻԿԼՈՊԵՆՏԻԼ]-ԵՎ 4-[4-(3,4-ԴԻՄԵԹՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)-4-ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՊԻՐԱՆԻԼ]-2-ԱՄԻՆԱԹԻԱԶՈԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Լ. Շ. ՊԻՐԶԱՆՈՎ, Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ և Ս. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

3,4-Դիմեթօքսիֆենիլցիկլոպենտան- և 4-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)-4-տետրահիդրո-պիրան-կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների հիման վրա դիագոկետոնների միջոցով ստացված են քլորմեթիլկետոններ, որոնք փոխազդելով թիոմիզանյութի հետ առաջացրել են համապատասխան 4-տեղակալված 2-ամինաթիազոլներ:

**SYNTHESIS OF 4-[1(3,4-DIMETHOXYPHENYL)-1-CYCLOPENTYL]-
AND 4-[4-(3,4-DIMETHOXYPHENYL)-4-TETRAHYDROPIRANYL]-
2-AMINOTHIAZOLES**

A. A. AGHEKYAN, L. Sh. PIRJANOV, E. A MARGARYAN and S. A. HARUTUNYAN

As starting components 3,4-dimethoxyphenylcyclopentane- and 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-tetrahydropirancarboxylic acids have been used. The latter with thionyl chloride were converted to corresponding chloroanhydrides. By the reaction with diazomethane have been obtained 3,4-dimethoxyphenyl-1-cyclopentyl- and 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-tetrahydro-piranyldiazoketones, from which chloromethylketones were isolated by hydrochloric acid. By condensation of chloromethylketones with thiourea and allylthiourea the corresponding 2-aminothiazoles have been synthesized. By formylation of 2-aminothiazoles N-formyl-2-aminothiazoles are separated which are reduced to N-methyl derivatives.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Ագեկյան Ա.Ա., Քիրճյանով Լ.Ս., Մարկարյան Է.Ա.* // Хим. ж. Армении, 2001, т. 54, №1-2, с. 110.
- [2] *Хоренян Г.А., Арустамян Х.С., Маркарян Э.А.* // Арм. хим.ж., 1979, т. 32, №6, с. 486.
- [3] *Kametani T., Kigasawa K., Hiiraji M.* // J. Pharm. Soc. Japan, 1977, v.97, №5, p. 519.
- [4] *Mouille P., Dabire H., Joly G., Schmitt H.* // Arzneim-Forsch., 1984, v. 34 (II),12, p.1749.
- [5] *Շիրինյան Է.Ա., Արությունյան Շ.Ա., Գուգասյան Դ.Դ.* // Вестник МАНЭБ, 2003, т. 8, №4, с.132.