

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ 4-АЛКОКСИБЕНЗОТИАЗОЛИЛ-2 И 6-АЛКОКСИБЕНЗОТИАЗОЛИЛ-2-АМИДОВ

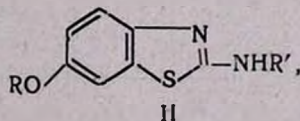
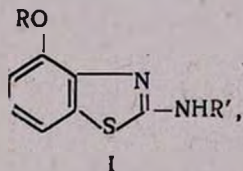
А. Л. МНДЖОЯН, А. С. АЗАРЯН, М. А. ИРАДЯН и А. А. АРОЯН

Показано, что *о*- и *п*-алкоксинитробензолы с 79—85%-ными выходами гидрируются в *о*- и *п*-алкоксанилины в присутствии катализатора никеля на окиси хрома при 110—120° и 100 атм.

Взаимодействием *о*- и *п*-алкоксанилинов с роданистым калием и бромом получены 2-амино-4-алкокси- и 2-амино-6-алкоксибензотиазолы. Последние действием хлорангидридов различных кислот переведены в соответствующие амиды.

Работами Фридлендера и сотрудников показано, что замещенные аминокбензотиазолы (2-амино-6-этоксibenзотиазол, 6-амино-2-меркаптобензотиазол, 6-амино-2-хлорбензотиазол и ряд других аналогичных соединений) обладают сильным бактериостатическим действием против туберкулезных бацилл [1], а хлорамиды и аминокамиды некоторых замещенных бензотиазолов проявляют местноанестезирующее действие и антигистаминную активность [2]. За последние годы индийскими и японскими учеными проведены исследования в области производных замещенных аминокбензотиазолов с бактериостатической активностью [3]. Ранее нами также были получены 6-метоксибензотиазолил-2-амиды с целью создания новых биологически интересных соединений [4].

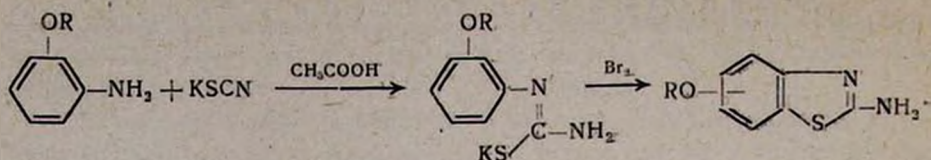
Исходя из вышеуказанных данных, мы нашли целесообразным продолжить исследования в области 2-амино-4-алкокси- и 2-амино-6-алкоксибензотиазолов и синтезировать соответствующие амиды с различными алифатическими, ароматическими и гетероциклическими кислотными остатками со следующими общими формулами:



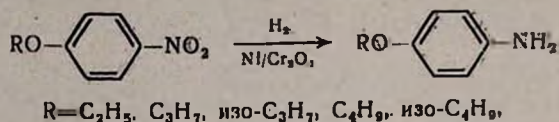
где $R = C_2H_5, C_3H_7, \text{изо-}C_3H_7, C_4H_9, \text{изо-}C_4H_9$

$R' = \text{различные кислотные остатки.}$

2-Амино-4-алкокси- и 2-амино-6-алкоксибензотиазолы получены известным в литературе способом: взаимодействием *о*- и *п*-алкоксанилинов с роданистым калием в присутствии брома в среде ледяной уксусной кислоты [5]:



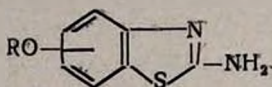
Необходимые для этой реакции *о*- и *п*-алкоксанилины были синтезированы с 79—85%-ными выходами гидрированием *о*- и *п*-алкоксинитробензолов в присутствии катализатора никель на окиси хрома, нами впервые применяемого в этой реакции:



Полученные 2-амино-4-алкокси- и 2-амино-6-алкоксибензотиазолы представляют собой светло-сероватые и светло-коричневатые кристаллические вещества, хорошо растворимые в диоксане, плохо — в ацетоне, спирте, хлороформе, бензоле.

Некоторые физико-химические константы, а также данные элементарных анализов полученных аминобензотиазолов приведены в таблице 1. Несмотря на то, что эти аминобензотиазолы были ранее описаны, мы нашли целесообразным привести в таблице определенные нами некоторые их физико-химические константы, т. к. последние у ряда авторов не совпали между собой.

Таблица 1

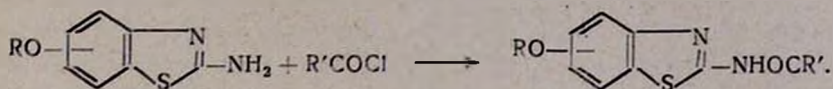


R	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула.	А н а л и з в %				Т. пл. солей в °С хлоргид- ратов
				N		S		
				най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	
6-C ₂ H ₅ *	60,9	159—160	C ₉ H ₁₀ N ₂ OS	14,66	14,42	16,34	16,47	199—200
4-C ₂ H ₅	51,9	76—78	C ₉ H ₁₀ N ₂ OS	14,11	14,42	16,10	16,47	176—178
6-C ₃ H ₇	86,5	127—129	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ OS	13,51	13,45	15,61	15,36	189—190
6-изо-C ₃ H ₇ **	80,2	158—159	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ OS	13,62	13,45	15,34	15,36	191—193
4-C ₃ H ₇	51,2	114—115	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ OS	12,96	13,45	16,00	15,36	160—161
6-C ₄ H ₉	89,6	119—121	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ OS	12,11	12,60	14,11	14,39	140—141
6-изо-C ₄ H ₉ ***	69,1	160—161	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ OS	12,16	12,60	14,03	14,39	189—191

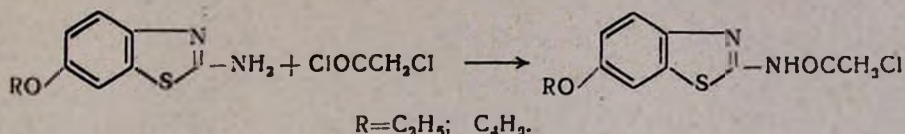
По литературным данным [7]: * Т. пл. 164, 173, 155—156, 174°; ** Т. пл. 135, 173°; *** Т. пл. 141, 171°.

Введением 2-амино-4-алкокси- и 2-амино-6-алкоксибензотиазолов в реакцию с хлорангидридами разных алифатических, ароматических

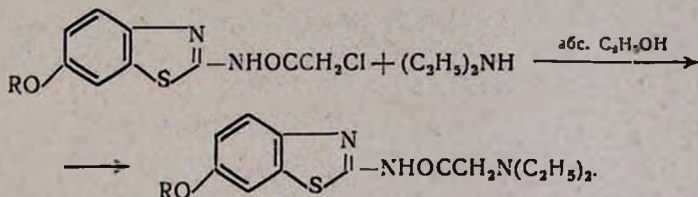
и гетероциклических кислот в среде хлороформа или в смеси диоксан-ацетон получены соответствующие 4-алкоксибензотиазолил-2 и 6-алкоксибензотиазолил-2-амиды:



Из некоторых 2-амино-6-алкоксибензотиазолов и хлорангидрида монохлоруксусной кислоты получены соответствующие хлорамиды:



Последние взаимодействием с диэтиламином в среде сухого этанола превращены в 6-алкоксибензотиазолил-2-амиды диэтиламиноуксусной кислоты



4-Алкоксибензотиазолил-2- и 6-алкоксибензотиазолил-2-амиды представляют собой светло-желтоватые кристаллические соединения, плохо растворимые в органических растворителях и нерастворимые в воде. Очистка амидов производилась перекристаллизацией из этанола, метанола и уксусной кислоты.

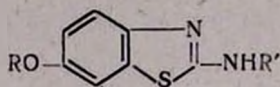
Некоторые физико-химические константы, а также данные элементарных анализов амидов приведены в таблицах 2 и 3.

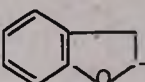
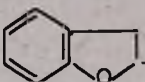
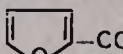
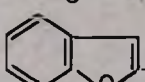
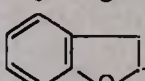
Экспериментальная часть

о- и *п*-Алкоксинитробензолы получены нагреванием *о*- и *п*-нитрофенолов с бромистыми алкилами и безводным поташом в среде сухого ацетона в течение 48—50 часов [6].

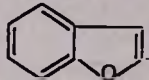
о- и *п*-Алкоксанилины. В качающийся автоклав помещают 0,3 моля алкоксинитробензола, 50 мл безводного этанола, 4 г хорошо измельченного катализатора — никель на окиси хрома. После удаления воздуха из автоклава его заполняют таким количеством водорода, чтобы давление достигло 100 атм. и при непрерывном перемешивании нагревают до 110—120°. Необходимое количество водорода поглощается в течение 10—12 часов. Отфильтровывают раствор от катализатора, и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме.

Таблица 2



R	R'	Выход в %	Т. пл. в °C	Молекулярная формула	Анализ в %			
					N		S	
					найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
1	2	3	4	5	6	7	8	9
C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	53,3	172—173	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	11,0	10,60	12,01	12,10
C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ CHCO	45,4	140—141	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	11,10	10,60	12,38	12,10
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CO	87,2	222—225	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	9,02	9,39	10,29	10,72
C ₂ H ₅	CH ₃ OC ₆ H ₄ CO	86,9	198—200	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	8,65	9,97	9,83	10,24
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ CO	70,1	212—213	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	8,56	8,18	9,71	9,34
C ₂ H ₅	C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ CO	84,7	224—226	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	8,08	7,86	9,12	8,97
C ₂ H ₅	изо-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ CO	73,0	197—200	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	8,10	7,86	9,15	8,97
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄ CO	68,0	202—203	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	7,82	7,56	8,47	8,63
C ₂ H ₅	изо-C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄ CO	60,0	221—222	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	7,47	7,56	8,20	8,63
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ SO ₂	60,1	199—202	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃ S ₂	8,03	8,38	19,54	19,14
C ₂ H ₅	 -CO	51,9	158—159	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	9,70	9,71	11,29	11,10
C ₂ H ₅	 -CO	64,6	216—217	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	8,07	8,28	9,28	9,46
C ₂ H ₅	 -CO	90,5	142—143	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	8,01	8,23	9,07	9,40
C ₃ H ₇	C ₆ H ₅ CO	69,2	220—222	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	9,32	8,97	9,81	10,24
C ₃ H ₇	CH ₃ OC ₆ H ₄ CO	80,0	145—146	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	8,05	8,18	9,71	9,34
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ CO	86,8	204—206	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	8,07	7,86	8,87	8,97
C ₃ H ₇	C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ CO	81,1	192—194	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	7,54	7,56	9,06	8,63
C ₃ H ₇	изо-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ CO	91,8	189—190	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	7,90	7,56	8,28	8,63
C ₃ H ₇	C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄ CO	67,9	197—198	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	6,90	7,27	7,92	8,32
C ₃ H ₇	C ₆ H ₅ SO ₂	85,4	200—202	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ₂	7,68	8,04	18,0	18,37
C ₃ H ₇	 -CO	79,5	151—152	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	9,60	9,26	10,29	10,58
C ₃ H ₇	 -CO	65,3	212—213	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	8,17	7,94	8,80	9,07
C ₃ H ₇	 -CO	73,4	120—121	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	8,39	7,91	9,29	9,02

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
изо- C_3H_7	$(CH_3)_2CHCO$	40,3	136—139	$C_{14}H_{18}N_2O_2S$	9,68	10,06	11,36	11,49
изо- C_3H_7	$CH_3(CH_2)_3CO$	49,0	138—140	$C_{15}H_{20}N_2O_2S$	9,20	9,58	10,57	10,94
изо- C_3H_7	C_6H_5CO	83,7	225—226	$C_{17}H_{18}N_2O_2S$	9,59	8,97	9,75	10,24
изо- C_3H_7	$CH_3OC_6H_4CO$	73,1	228—229	$C_{18}H_{18}N_2O_3S$	7,94	8,18	9,23	9,34
изо- C_3H_7	$C_2H_5OC_6H_4CO$	60,0	215—216	$C_{19}H_{20}N_2O_3S$	7,57	7,86	9,08	8,97
изо- C_3H_7	$C_6H_5SO_2$	68,8	255—256	$C_{18}H_{18}N_2O_3S$	7,68	8,04	18,0	18,37
изо- C_3H_7	 -CO	58,6	181—184	$C_{15}H_{14}N_2O_3S$	9,55	9,26	10,31	10,58
C_4H_9	$CH_3(CH_2)_3-CO$	70,6	140—141	$C_{16}H_{22}N_2O_2S$	9,50	9,14	10,82	10,44
C_4H_9	C_6H_5CO	84,6	184—186	$C_{18}H_{18}N_2O_2S$	8,27	8,58	9,93	9,77
C_4H_9	$CH_3OC_6H_4CO$	50,1	180—182	$C_{19}H_{20}N_2O_3S$	7,88	7,86	8,96	8,97
C_4H_9	$C_2H_5OC_6H_4CO$	81,1	182—184	$C_{20}H_{22}N_2O_3S$	8,0	7,56	8,28	8,63
C_4H_9	$C_4H_9OC_6H_4CO$	69,8	195—197	$C_{22}H_{26}N_2O_3S$	7,51	7,03	7,84	8,03
C_4H_9	 -CO	76,5	158—160	$C_{20}H_{18}N_2O_3S$	7,52	7,65	9,19	8,73
изо- C_4H_9	$CH_3OC_6H_4CO$	85,1	222—223	$C_{19}H_{20}N_2O_3S$	7,35	7,86	9,07	8,97

Выходы алкоксианилинов колебались в пределах 74,8—86,3%, температуры кипения совпадали с литературными данными [6].

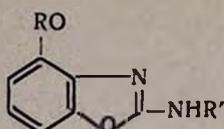
2-Амино-4-алкокси- и 2-амино-6-алкоксибензотиазолы. Получены взаимодействием соответствующих алкоксианилинов с роданистым калием в присутствии брома в среде ледяной уксусной кислоты [5] (таблица 1).

4-Алкоксибензотиазолил-2 и 6-алкоксибензотиазолил-2-амиды. В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой и экстрактором без сифона, помещают 0,05 моля хлорангидрида соответствующей кислоты в 150 мл смеси ацетон—диоксан (1:1), а в патрон экстрактора помещают гильзу из фильтровальной бумаги, содержащую 0,1 моля 2-аминобензотиазола. Колбу нагревают на водяной бане до полного растворения содержимого гильзы. Затем фильтруют, промывают безводным ацетоном. Фильтр кипятят с горячей водой. Фильтруют амид. Эту процедуру повторяют 2—3 раза, пока фильтрат не становится прозрачным при прибавлении аммиака. Амиды перекристаллизовываются из этанола (таблицы 2, 3).

6-Алкоксибензотиазолил-2-амиды хлоруксусной кислоты. Получены аналогично 4-алкоксибензотиазолил-2 и 6-алкоксибензотиазолил-2 амидам в среде хлороформа. Выход 6-этоксibenзотиазолил-2-амида хлоруксусной кислоты 81,4%. Т. пл. 170—171°. Найдено %: Cl 13,02. $C_{11}H_{11}N_2O_2SCl$. Вычислено %: Cl 13,11.

Выход 6-бутоксibenзотиазолил-2-амида хлоруксусной кислоты 70,4%. Т. пл. 172—173°. Найдено %: Cl 11,50. $C_{13}H_{13}N_2O_2SCl$. Вычислено %: Cl 11,81.

Таблица 3



R	R'	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	Анализ в %			
					N		S	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено
C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃ CHCO	45,5	91—92	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	11,01	10,60	12,40	12,10
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CO	80,5	109—110	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	9,23	9,39	10,38	10,72
C ₂ H ₅	CH ₃ OC ₆ H ₄ —CO	85,3	120—122	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	8,43	8,97	9,57	10,24
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ —CO	76,0	116—118	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	8,41	8,18	8,95	9,34
C ₂ H ₅	C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ —CO	84,1	94—97	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	8,05	7,86	8,85	8,97
C ₂ H ₅	изо-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ CO	84,2	94—96	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	8,22	7,86	8,93	8,97
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄ —CO	81,0	97—98	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	7,24	7,56	8,87	8,63
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ SO ₂	87,4	155—157	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃ S ₂	7,99	8,38	19,24	19,14
C ₂ H ₅		83,3	129—130	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	9,64	9,71	11,27	11,10
C ₂ H ₅		71,8	152—154	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	8,43	8,28	9,41	9,46
C ₂ H ₅		70,6	110—112	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	8,50	8,23	9,01	9,40
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅ C ₆ H ₄ CO	79,0	191—192	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	8,15	7,86	8,59	8,97
C ₃ H ₇		80,9	224—225	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	9,71	9,26	10,27	10,58
C ₃ H ₇		79,1	169—170	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	8,27	7,91	9,31	9,02

6-Аллоксибензотиазолил-2-амиды диэтиламиноуксусной кислоты. К смеси 0,03 моля диэтиламина и 25 мл абсолютного этанола при охлаждении льдом приливают 0,01 моля 6-аллоксибензотиазолил-2-амида хлоруксусной кислоты в 25 мл этанола. Содержимое колбы нагревают на водяной бане в течение 2—3 часов. После отгонки этанола остаток подщелачивают 10%-ным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают безводным сернокислым натрием. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме.

Выход 6-этоксibenзотиазолил-2-амида диэтиламиноуксусной кислоты 31,9%, т. кип. 218—220°/5 мм, т. пл. 90—92°. Найдено %: N 14,00; S 10,46. C₁₅H₂₁N₃O₃S. Вычислено %: N 13,67; S 10,41.

Выход 6-бутоксibenзoтиазoлил-2-амида диэтилaминoуксyснoй кислoты 48,3%, т. кип. 130—133°/5 мм, т. пл. 121—122°. Нaйдeнo %: N 12,17; S 9,27. C₁₇H₂₅N₃O₃S. Вьчислeнo %: N 12,52; S 9,54.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 18 IX 1965

ՄԻ ՔԱՆԻ 4-ԱԼԿՈՔՍԻԲԵՆԶՈՅԴՈՒԱԶՈՒԼԻ-2- ԵՎ 6-ԱԼԿՈՔՍԻԲԵՆԶՈՅԴՈՒԱԶՈՒԼԻ-2-ԱՄԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ա. Լ. ՄԱՋՈՑԱՆ, Հ. Ս. ԱԶԱՐՅԱՆ, Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ և Հ. Ա. ՀԱՐՈՑԱՆ

Ա Վ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Դրականության տվյալներով 2- և 6-տեղակալված ամինաբենզոթիազոլ-ներն օժտված են ուժեղ բակտերիաստատիկ ազդեցությամբ, իսկ նրանց քլորամիդները և ամինաամիդները ցուցաբերում են տեղական ընդարմացուցիչ հատկություններ: Նախորդ հաղորդման մեջ նկարագրել ենք 6-միթոքսի-բենզոթիազոլիլ-2-ամիդների՝ որպես կենսաբանորեն հետաքրքիր միացությունների սինթեզ:

Ներկա աշխատանքում նպատակահարմար գտանք շարունակել հետազոտությունները 2-ամինա-4-ալկոքսի- և 2-ամինա-6-ալկոքսիբենզոթիազոլ-ների բնագավառում և սինթեզել համապատասխան ամիդներ տարբեր ալի-ֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ թթուների մնացորդներով: 2-Ամինա-4-ալկոքսի- և 2-ամինա-6-ալկոքսիբենզոթիազոլներն ստացել ենք օ- և պ-ալկոքսիանիլինների և կալիումի ոտդանատի փոխազդեցությամբ, բրոմի ներկալությամբ, սառցալիճ քացախաթթվի միջավայրում:

2-Ամինա-4-ալկոքսի- և 2-ամինա-6-ալկոքսիբենզոթիազոլների հետ տարբեր արոմատիկ և հետերոցիկլիկ թթուների քլորանհիդրիդների ռեակցիայով քլորաֆորմի կամ ացետոն-դիօքսան խառնուրդի միջավայրում ստացել ենք համապատասխան ամիդներ, մի քանի քլորամիդներ և ամինաամիդներ, որոնք նկարագրված չեն գրականության մեջ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. B. L. Freedlander, F. A. Franch, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 66, 362 (1947) [C. A., 42, 3073d (1948)].
2. G. Tsatsas, N. Vassiliadou, Bull. soc. chim. France, 1962, 736 [C. A., 57, 1375c (1962)].
3. P. N. Bhargava, B. T. Belliga, J. Indian Chem. Soc., 35, 807 (1958) [C. A., 53, 1894d (1959)]; T. Takahashi, J. Okada, V. Yamamoto, J. Yakugaku Zasshi, 77, 645 (1937) [C. A. 51, 16435 (1957)].
4. А. Л. Миндзоян, А. А. Ароян, М. А. Калдриакян, Т. Р. Овсепян, Р. Ш. Ариакян, Изв. АН АрмССР, ХН, 17, 204 (1964).
5. Синтезы гетероциклических соединений 6, АН АрмССР, Ереван, 1963, 9.

6. Синтезы органических препаратов, 3, 134 ИЛ, Москва, 1949; *E. Profft, E. Runge, A. Jumar*, J. pr. Chem., [4] 1, 57 (1954) [C. A., 50, 987h (1956)]; *J. Buchi, G. Louener, L. Ragaz, H. Boniger*, Helv. Chim. Acta, 34, 278 (1951); *E. Profft*, Deut. Chem. Ztg., 2, 1947 (1950) [C. A., 45, 7544n (1951)].
7. *P. N. Bhargava, B. T. Baliga*, J. Indian Chem. Soc., 35, 807 (1958) [C. A., 53, 1894d (1959)]; *Н. Н. Мельников, Е. М. Черкасова*, ЖОХ, 14, 113 (1944); *R. Nen, Ber.*, 72, 1505 (1939); *M. Engelmann*, Пат. США, 2.019.529 [C. A., 30, 574d (1936)].