

Д.П. ХРУСТАЛЁВ, А.А. СУЛЕЙМЕНОВА,
С.Д. ФАЗЫЛОВ, А.М. ГАЗАЛИЕВ, Т.С. ЖИВОТОВА

СИНТЕЗ 2-АМИНО-5-Н-ЗАМЕЩЕННЫХ-4-ФЕНИЛТИАЗОЛОВ В УСЛОВИЯХ МИКРОВОЛНОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ

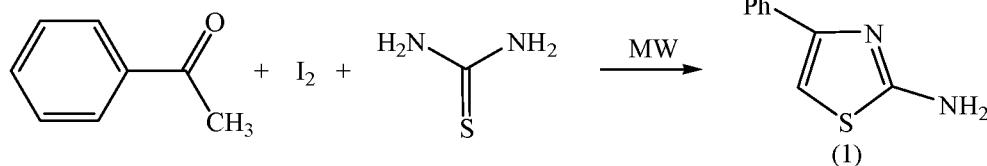
Приведено подробное описание синтеза 2-амино-4-фенилтиазола и его последующая модификация в условиях микроволнового облучения.

Научный интерес к производным 2-амино-4-фенилтиазола не теряет своей актуальности на протяжении более полувека. Прежде всего это связано с высокой биологической активностью как самого 2-амино-4-фенилтиазола, обладающего выраженной антитрихофитозной активностью [1], так и его производных.

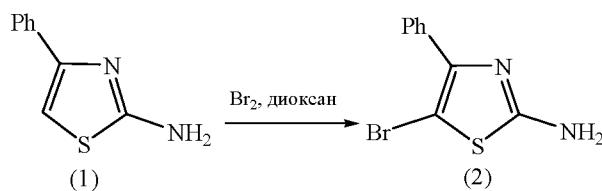
Модифицированные по 2-аминогруппе производные обладают психотропной, кардиостимулирующей, антиаллергической, противораковой, иммуностимулирующей и другими видами биологической активности [2-5]. При всем богатстве и многообразии синтетических работ по модификации 2-амино-4-фенилтиазола по 2-аминогруппе введение заместителей в 5-е положение тиазольного кольца практически не исследовано, что

открывает широкие перспективы исследования синтетических методов получения этих продуктов, а также изучения взаимосвязи «структура-активность».

В классических условиях 2-амино-4-фенилтиазол получают по реакции Ганча нагреванием на водяной бане смеси тиомочевины, йода и ацетофенона. Единственным недостатком этой реакции является длительность процесса – от 8 до 24 часов [5,6]. В целях сокращения времени реакции, нами было применено микроволновое облучение. При классическом соотношении реагентов, как это рекомендуется в методике [6], используя микроволновое облучение мощностью 70 Вт, удалось сократить время реакции до 3-4 минут.



Функционализация 5-го положения 2-амино-4-фенилтиазола проводилась бромированием последнего в различных растворителях, таких как хлороформ, диоксан, четыреххлористый углерод, уксусная кислота. Установлено, что наилучшим растворителем для реакции бромирования является диоксан.



Полученный продукт гидробромид 2-амино-5-бром-4-фенилтиазола (2) представлял собой устойчивую на воздухе, коричневую маслообразную массу, которую в дальнейшие реакции вводили без очистки и выделения.

Нами была изучена возможность аминирования 2-амино-5-бром-4-фенилтиазола (2) различными вторичными аминами и гидразином в условиях микроволнового облучения по следующей схеме:

В случае использования морфолина, диэтиламина и гидразина аминирование проводилось в избытке вторичного амина. Избыток использовался для того, чтобы перевести гидробромид 2-амино-5-бром-4-фенилтиазола (2) в основание и для связывания образующегося в ходе аминирования бромоводорода. Таким образом, продукт реакции оставался в растворе. Установлено, что для проведения реакции достаточно микроволнового облучения мощностью 70 Вт в течение 7-10 минут. Строение полученных соединений однозначно подтверждают результаты ЯМР-¹Н и ИК-спектроскопии.

Гидразин (72%-гидразин-гидрат) образовывал в реакции с 2-амино-5-бром-4-фенилтиазолом (2) симметричный продукт дизамещения – 1,2-N,N-ди(2-амино-4-фенил)гидразин (4). Проведение гидразинолиза в таких растворителях как ДМФА, пиридин, изопропиловый спирт не изменили направление течения реакции. ЯМР-¹Н спектр соединения (4) содержит только сигналы мультиплета бензольного кольца в областях (д, м. д.) 7.3 (м, 3H, Ph); 7.7 (м, 2H, Ph) и неинформативен для расшифровки структуры. Записанный масс-

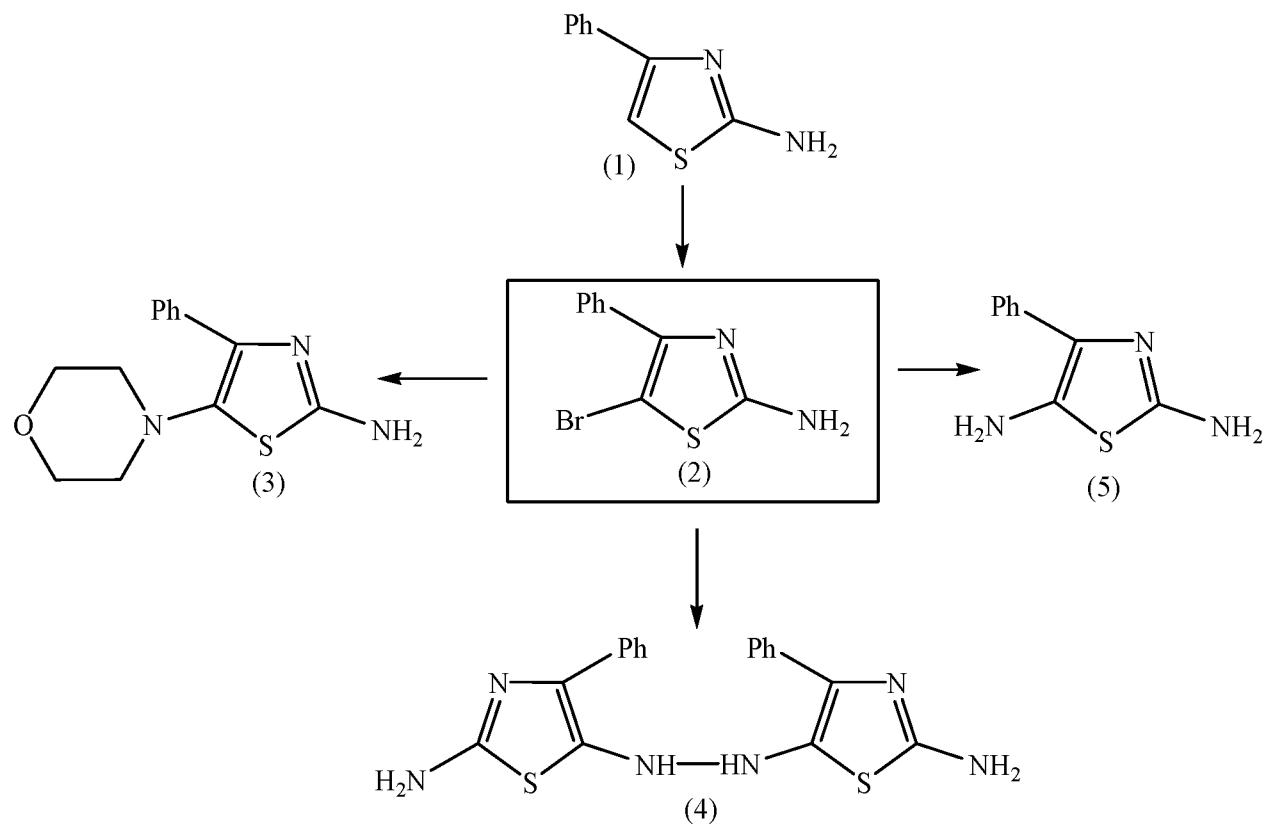


Таблица 1. Выходы, физико-химические характеристики и результаты элементного анализа соединений (1, 3-5)

№ п/п	Выход, %	Т. пл., С°	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
			C	H	N		C	H	N
(1)	92	148-149	61,45	4,47	15,55	C ₉ H ₈ N ₂ S	61,34	4,58	15,90
(3)	37	205 (с разл.)	59,10	5,85	16,15	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ OS	59,74	5,79	16,08
(4)	42	105-107	56,70	4,32	22,11	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ S ₂	56,82	4,24	22,09
(5)	35,5	195 (с разл.)	56,47	4,81	22,02	C ₉ H ₉ N ₃ S	56,52	4,74	21,97

спектр даёт молекулярный пик (M^+/z)=382. Также были идентифицированы характерные осколки (m/z): Ph (77); 2-аминотиазол (99), 2-амино-4-фенилтиазола (176) и еще ряд фрагментов, полностью подтверждающие структуру 1,2-N,N-ди(2-амино-4-фенилтиазолил)гидразина (4). ИК-спектр соединения (4) подтверждает наличие первичной аминогруппы, бензольного кольца и полос поглощения, типичных для тиазольного кольца (3443, 3380, 2800, 1623, 1521, 1330, 1162, 1067, 850, 695 см⁻¹).

Проведение реакции 2-амино-5-бром-4-фенилтиазола (2) с диэтиламином проводилось с варьированием условий. Избыток диэтиламина, применение различных растворителей (ДМФА, диоксан, изопропанол), подбор времени реакции и мощности облучения не привели к образованию продукта.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры регистрировались на спектрофотометре Avatar-320 в таблетках бромида калия в диапазоне 400-4000 см⁻¹. ЯМР¹Н спектры записаны на приборе Bruker DRX500 SF=500.13 MHz. Масс-спектры регистрировались на приборе FINNIGAN MAT INCOS 50 с прямым вводом вещества с энергией ионизации 70 eВ.

Синтез 2-амино-4-фенилтиазола (1). Смесь, состоящую из 7,2 г (0,06 M) ацетофенона, 9,13 г (0,12 M) тиомочевины, 15,23 г (0,06 M) иода тщательно перемешивали и помещали в термостойкую плоскодонную колбу емкостью 250 мл и подвергали микроволновому облучению мощностью 70 Вт в течение 5 минут с перерывом 30 секунд после каждой минуты облучения. После этого в колбу наливали 100 мл воды и нагревали при мощности 150 Вт в течение 5-7 минут до растворения осадка. Получившийся раствор сливали со смолистой жидкости, отфильтровывали от выделившийся серы. После охлаждения раствор подщелачивали водным раствором аммиака до слабощелочной реакции. Выпав-

ший осадок отфильтровывали на воронке Шотта и перекристаллизовывали из этанола. Выход сырого продукта составил 92%. Т. пл. = 148-149°С. ЯМР¹Н (ДМСО-d6) д: 7.0 (с, 2H, NH₂); 7.05 (с, 1H); 7.23-7.25 (т, 1H, Ph); 7.35-7.37 (т, 2H, Ph); 7.7 (д, 2H, Ph). ИК спектр (н, см⁻¹): 3420, 3240, 3170, 3100, 420, 1500, 1575, 1460.

Синтез 2-амино-5-бром-4-фенилтиазола (2). 1 г 2-амино-4-фенилтиазола (1) растворяли в 10 мл диоксана. К полученному раствору в течение 30 мин добавляли 0,29 мл брома, растворенного в 2 мл диоксана. После прибавления всего брома раствор перемешивали еще 30 минут, диоксан отгоняли в вакууме водоструйного насоса, полученное маслообразное вещество для дальнейших синтезов использовали без очистки.

Синтез 2-амино-5-N-морфолинил-4-фенилтиазола (3). К синтезированному 2-амино-5-бром-4-фенилтиазолу (2) добавили 10 мл морфолина. Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 10 мин при мощности 70 Вт. Морфолин был отогнан в вакууме, затем добавили хлороформ. Органический слой был промыт насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, насыщенным раствором хлорида натрия и высущен сульфатом натрия. Растворитель отогнали в вакууме водоструйного насоса и образовавшаяся смола была очищена колоночной хроматографией на силикагеле, (элюент гексан: этилацетат=2:1). Т.пл.=205°С с разложением. Выход 37%. ЯМР¹Н (д, м.д.): 2.72-2.75 (т, 4H, CH₂-N); 3.71-3.73 (т, 4H, CH₂-O); 6.8 (с, 2H, NH₂); 7.20-7.23 (т, 1H, Ph); 7.33-7.37 (т, 2H, Ph); 8.1 (д, 2H, Ph). ИК спектр (н, см⁻¹): 3383, 3279, 3241, 2964, 2909, 2857, 2819, 1626, 1531, 1326, 1042, 848, 693.

1,2-Ди(2-амино-4-фенилтиазол)гидразин (4) был синтезирован в условиях аналогичных для (3). Т.пл. = 105-107 °С. Выход 42% ЯМР¹Н (ДМСО-d6) д: 7.3 (м, 3H, Ph); 7.7 (м, 2H, Ph). ИК спектр (н, см⁻¹): 3443, 3375, 3230, 3172, 2857, 1623, 1508, 1336, 1069, 850, 695. Масс-спектр (M^+/e , (%)): 51(33), 60(40), 77(55), 89 (100), 104 (50),

121(45), 133 (40), 165(50), 176(47), M⁺ 382(15).

2,5-Диамино-4-фенилтиазол (5) был синтезирован в условиях аналогичных для (3). Выход = 35,5%. Т пл. = 195 °C с разложением. ИК спектр (н, см⁻¹): 3420, 3240, 3170, 3100, 420, 1500, 1575, 1460.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pat. 4847274 US, 1989, US Cl. 514/365. 4-Phenylthiazole derivatives.
2. Pat 20040077697 US, 2004, US Cl 514/370. 2-Acylaminothiazole derivative or its salt
3. Geronikaki, D. Chatziopoulos C., Soloupis G. Synthesis and BiologicalEvaluation of new 4,5-disubstituted-Thiazolyl amides, derivatives of 4-hydroxy-piperidine or of 4-methyl piperazine// Molecules. 2003. N2. P.472-479

4. Sondhi S.M., Singh N., Lahoti A.M. Sinthesis of acridinil-thiazolino derivatives and their evalution for anti-inflammatory, analgesic and kinase inhibition activities// Bioorganic and Medicinal Chemistry. 2005. N 13. P. 4291-4299.

5. Lu H.L. Li Z. Anthonsen T. Synthesis and Fungicidal Activity of 2-Imino-3-(4-arylthiazol-2-yl)-thiazolidin-4-ones-and Their 5-Arilidene Derivatives// Molecules. 2000. N5. P. 1055-1061.

6. Органические реакции. 1953. М.: «Иностранная литература». Т 6. С. 312.

Резюме

Мақалада қысқатолқынды сәулелендіру жағдайында 2-амин-4-фенилтиазолдың синтезі және оның түрленуі жайлыштылық мәлімет берілген.

ТОО «Институт органического
синтеза и углехимии»

Поступила 28.08.2008 г.