

С.Д. ФАЗЫЛОВ, О.А. НУРКЕНОВ, Ж.Б. САТПАЕВА, З.М. МУЛДАХМЕТОВ

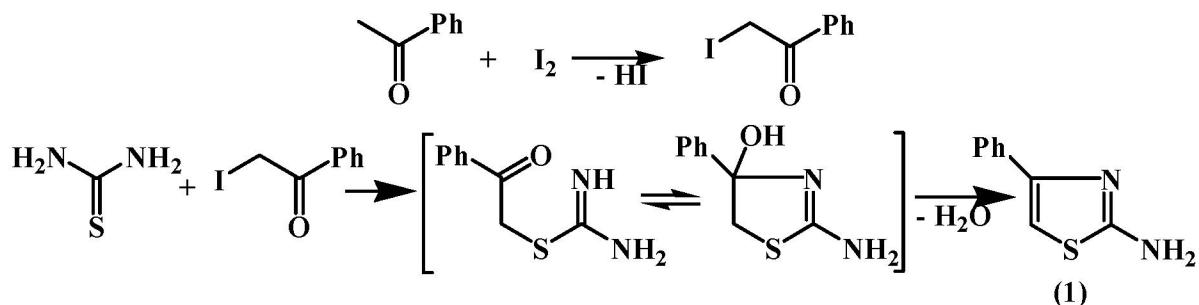
СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 2-АМИНО-4-ФЕНИЛТИАЗОЛА

ТОО Институт органического синтеза и углехимии РК, г. Караганда

Осуществлен синтез 2-амино-4-фенилтиазола в условиях микроволнового излучения и проведены его химические превращения. Строение синтезированных аминоамидов, содержащих тиазольный фрагмент, доказано с применением ИК- и ЯМР¹H-спектроскопии.

Научный интерес к производным 2-амино-4-фенилтиазола (1) не теряет своей актуальности на протяжении более полувека. Прежде всего, это связано с высокой биологической активностью как самого 2-амино-4-фенилтиазола (1), обладающего выраженной антитрихофитозной [1] и противогельминтной активностью [1], так и его производных. Модифицированные по 2-аминогруппе производные обладают психотропной, кардиостимулирующей, антиаллергической, противораковой, иммуностимулирующей и другими видами биологической активности [2]. Тем не менее, возможности химических модификаций 2-амино-4-фенилтиазола с введением в его молекулу все более сложных заместителей далеко не исчерпаны и имеют широкие перспективы в плане получения на его основе новых биологически активных соединений, а также изучения закономерностей взаимосвязи «структура-активность».

Наиболее широкое распространение получили два метода синтеза 2-амино-4-фенилтиазола (1). Первый из них [3] заключается в длительном нагревании смеси ацетофенона, йода и тиомочевины (в течение 20 – 24 часов) на водяной бане с образованием сырого продукта с выходом 94%. Процесс синтеза заключается в двух последовательно протекающих реакциях [4]: галогенирование метильной группы ацетофенона и конденсация α-галогенсодержащего ацетофенона с тиомочевиной, как это показано на схеме:

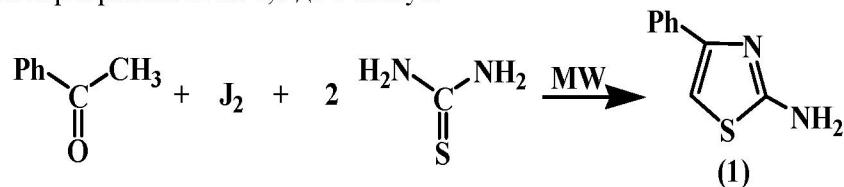


Авторами [5] описанный метод был усовершенствован, и на основе тех же исходных реагентов удалось сократить время реакции до 8 часов.

Второй метод [1] заключается в кипячении α-хлорацетофенона или α-бромацетофенона с тиомочевиной в среде метанола в течение 2-х часов с выходом 85,15%. К недостаткам этого метода относится: необходимость предварительного получения α-галогензамещенного ацетофенона, который является токсичным веществом и применяется силовыми структурами в качестве ирританта и лакrimатора, а также необходимость использования метанола. Таким образом, основным недостатком этих методов является длительность реакции и использование токсичных реагентов.

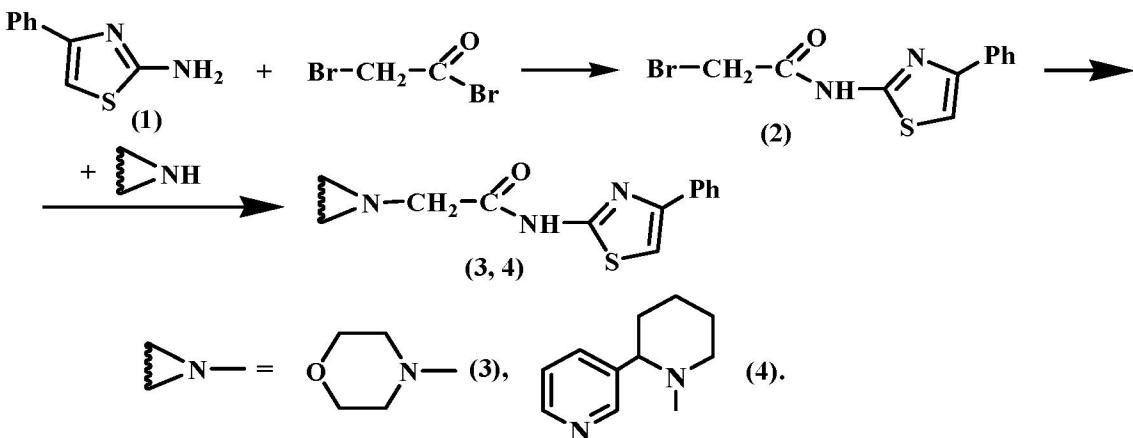
В настоящее время в органическом синтезе широко используют метод микроволновой активации, который способствует увеличению выхода целевого продукта, а также сокращению времени протекания синтеза. Нами была изучена возможность применения микроволнового облучения для синтеза 2-амино-4-фенилтиазола (1). Установлено, что 2-амино-4-фенилтиазол (1) образуются с выходом 92% при микроволновом облучении реакционной смеси, состоящей из тиомочевины, йода и ацетофенона в мольном соотношении (2:1:1). В ходе изучения оптимальных условий реакции,

найдено, что эффективно воздействует на скорость реакции излучение в диапазоне от 70 до 150 Вт. Время облучения варьировалось от 0,5 до 5 минут.



ЯМР¹Н-спектр (DMSO-d6) 2-амино-4-фенилтиазола (1) содержит типичные сигналы фенильной группы в области 7,23–7,81 м. д., протон тиазольного кольца записывается синглетом в области 7,01 м. д., а протоны аминогруппы регистрируются в виде синглета в области 7,11 м.д.

Анализ научной фармацевтической литературы по основным направлениям создания антибактериальных лекарственных средств показывает, что современный подход к их поиску должен быть связан, прежде всего, с комплексным использованием препаратов различного механизма действия [6]. Поиск новых оригинальных лекарственных субстанций не всегда выгоден, так как требует больших экономических затрат и делает их недоступными для потребителя. Одним из перспективных направлений в этой связи является создание комбинированных препаратов: одновременное действие двух фармакофорных фрагментов биоактивного вещества может привести к эффекту синергизма, т.е. усилию действия при их комбинировании. Это позволяет использовать лекарственные вещества в более низких дозах и тем самым снизить их токсичность. Сочетание таких фрагментов обеспечивает высокую бактерицидную активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе бактерий, устойчивых к другим препаратам.

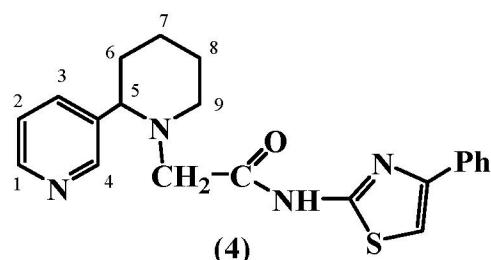


В этом плане интересным является сочетание фрагмента 2-амино-4-фенилтиазола с молекулами природных соединений и изучение их биологических свойств. С этой целью нами проведены исследования реакции взаимодействия 2-амино-4-фенилтиазола с алкалоидом анабазином, широко использовавшимся в народной медицине как противотуберкулезное, противолишайное средство [7]. Комбинаторное сочетание двух молекул осуществлялось в условиях *one pot*: вначале в среде бензола ацилированием 2-амино-4-фенилтиазола бромангидридом бромуксусной кислоты был получен бромацетиламино-4-фенилтиазол, который далее запущен в реакцию с молекулой анабазина. Аналогичным образом осуществлена также реакция с гетероциклическим амином морфолином.

Полученные соединения 2-морфолино-N-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетамид (3) и 2-анабазино-N-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетамид (4) представляют собой порошки молочного цвета, хорошо растворимые в полярных растворителях. Выходы полученных ацетамидов составляют 62% и 43% соответственно. Более низкий выход конечного продукта на основе анабазина можно объяснить структурными особенностями алкалоида анабазина. Соседство в α -положении у пиперидинового цикла объемного электрононасыщенного пиридинового цикла, вращение вокруг C-C-связи, видимо, оказывает свое влияние на пространственную доступность реакционного центра.

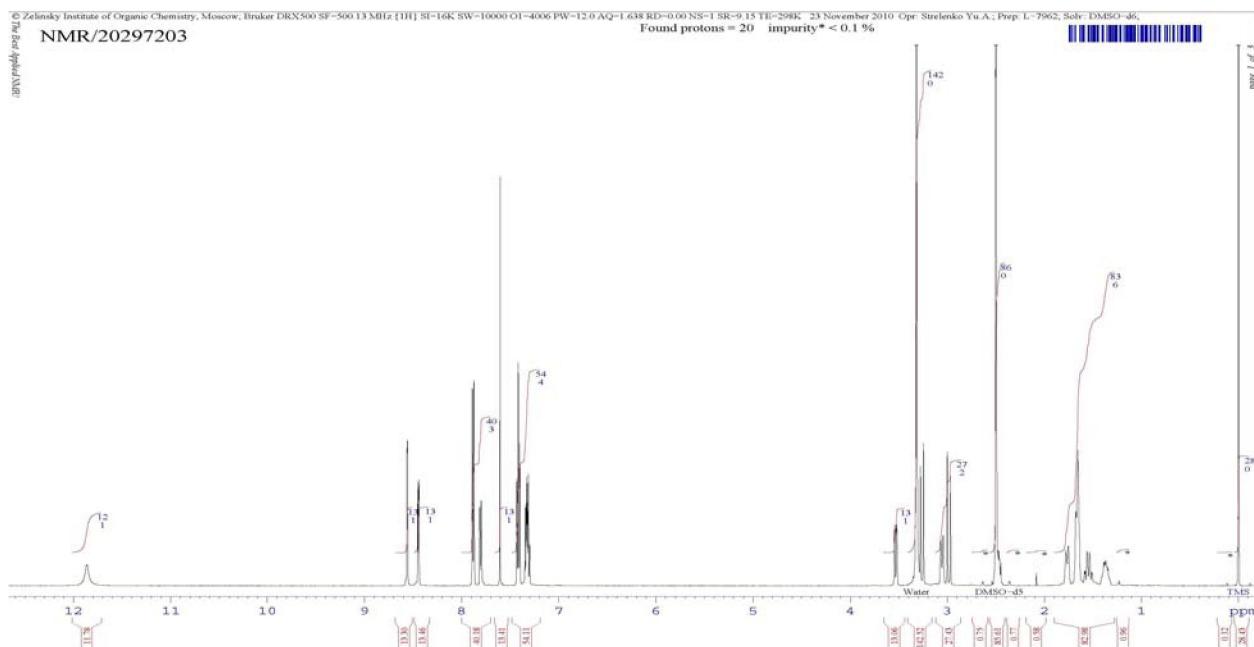
Состав, строение, индивидуальность синтезированных соединений (3, 4) подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР¹Н-спектроскопией и тонкослойной хроматографией.

ИК-спектр продуктов (3, 4) подтверждает наличие вторичной аминогруппы, бензольного кольца и полос поглощения, типичных для тиазольного кольца [4, 5]. В спектрах полученных соединений (3, 4) также присутствует интенсивная полоса поглощения карбонильной группы в области 1704-1685 cm^{-1} .



В ЯМР¹Н-спектре соединения N-((4-фенилтиазол)-2-ил)-2-анабазинилацетамида (4) сигналы протонов пиридинового кольца анабазина прописываются в области слабых полей: синглет протона H_4 при 8,58 м.д., дублеты протонов H_1 и H_3 при 8,45 м.д. и 7,88 м.д. и дублет дублетов протона H_2 при 7,80 м.д. Сигналы шести метиленовых протонов H_6 , H_7 , H_8 проявляются в виде сложного мультиплета в области 1,31-1,82 м.д. Метиленовые протоны H_9 и протон метинной группы H_5 пиперидинового кольца

проявляются соответственно при 2,98 м.д. (мультиплет) и 3,03 м.д. (триплет) с КССВ $J = 13$ Гц. Протоны фенильного кольца у тиазольной части резонируют в виде сложного мультиплета в области 7,28-7,47 м.д. Амидный протон N-H проявляется синглетом при 11,89 м.д. Соотношение интегральных интенсивностей отвечает структуре (4) (рисунок).



Спектр ЯМР¹Н N- (4-фенилтиазол-2-ил)-2-анабазинил ацетамида (4)

Таким образом, нами синтезированы новые производные 2-амино-4-фенилтиазола с участием молекулы природного соединения, что раскрывает большие возможности для синтеза веществ с самой различной биологической активностью.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре с Фурье-преобразователем «AVATAR-320» фирмы NICOLET в таблетках с KBr. Спектры ЯМР¹Н записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в растворах CDCl_3 , $\text{DMSO}-\text{d}_6$ относительно внутреннего стандарта ТМС (погрешность измерений $\pm 0,05$ м.д.). Температуры плавления определены на приборе «Boetius». Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol UV-254» в системе изопропиловый спирт-бензол-аммиак – 10:5:2. Пластиинки проявляли парами йода.

Синтез 2-амино-4-фенилтиазола (1) в условиях микроволнового облучения. В коническую термостойкую колбу помещали смесь 7,2 г (0,06 моль) ацетофенона, 9,13 г (0,12 моль) тиомочеви-

ны, 15,23 г (0,06 моль) иода. Смесь тщательно перемешивали, неплотно закрывали стеклянной крышкой и ставили в микроволновую печь при мощности излучателя 70 Вт. Реакционный сосуд облучали 5 раз с перерывом. После этого в колбу наливали 100 мл воды и нагревали при мощности 150 Вт в течение 5-7 минут до растворения осадка. После этого образовавшийся желтый раствор сливал со смолистой жидкости, образующейся на дне колбы, и отфильтровывали от небольшого количества серы. После охлаждения фильтрат подщелачивали водным раствором амиака до слабощелочной реакции. Выпавший осадок отфильтровывали на воронке Шотта, перекристаллизовывали из этанола, промывали диэтиловым эфиром. Выход продукта составил 9,7 г (92%), т. пл. 148-149°C. Найден %: C 61,45; H 4,47; C₉H₈N₂S. Вычислен %: C 61,34; H 4,58.

2-Морфолино-N-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетамид (3). К 2,06 г (0,01 моль) бромангидрида бромкусусной кислоты в 20 мл абсолютного бензола при охлаждении (0°C) прикалывали смесь 1,76 г (0,01 моль) 2-амино-4-фенилтиазола и 1,01 г (0,01 моль) триэтиламина в 20 мл абсолютного бензола. После прикалывания реакционную смесь перемешивали еще 2 ч при комнатной температуре. Образовавшийся гидробромид триэтиламина отфильтровали. Затем бензольный раствор прикалывали к смеси 0,87 г (0,01 моль) морфолина и 1,01 г (0,01 моль) триэтиламина в 20 мл абсолютного бензола. Кипятили с обратным холодильником 2 ч. После окончания реакции гидробромид триэтиламина отфильтровали, растворитель отгоняли под вакуумом водоструйного насоса. Остаток в виде густого масла постепенно кристаллизуется в твердый продукт. Выделенный продукт после перекристаллизации из петролейного эфира представляет собой порошкообразное вещество с желтоватым оттенком, т. пл. 153-154°C, выход 62%. Найден %: C 59,77; H 5,81; N 14,04. C₁₅H₁₇N₃O₂S. Вычислен %: C 59,38; H 5,65; N 13,85.

2-Анабазино-N-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетамид (4) получен аналогично соединению (3). Выход продукта (4) составляет 43%. Т.пл. 168-169°C. Найден %: C 66,93; H 5,99; N 15,05. C₂₁H₂₂N₄OS. Вычислен %: C 66,64; H 5,86; N 14,80.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пат. 0077697 USA. Thiazole, imidazole and oxazole compounds and treatments of disorders associated with protein aging / Wagle D., Vasan S., Egen J.J.; опубл. 21.02.02.
2. Пат. 0077697 USA. 2-Acylaminothiazole derivative or its salt / Koshio H., Kimizuka T.; опубл. 22.04.04.
3. Органические реакции. - М.:ИЛ, 1953. Т.6. 312 с.
4. Erian A. W., Sherif S. M., Gaber H. M. The Chemistry of a-Haloketones and Their Utility in Heterocyclic Synthesis // Molecules. 2003. № 8. Р. 793-865.
5. Liu H.-L., Li Z., Anthonsen T. Synthesis and Fungicidal Activity of 2-Imino-3-(4-arylthiazol-2-yl)-thiazolidin-4-ones and their 5-Arylidene Derivatives // Molecules. 2000. №5. Р. 1055-1061.
6. Шуб Г.М., Корисеневич В.И., Лунева И.О., Швиденко И.Г. Краткий курс медицинской микробиологии. М., 2001. 340 с.
7. Садыков А.С. Химия алкалоидов Anabasis aphylla. Ташкент, 1956. 223 с.

С.Д. Фазылов, О.А. Нуркенов, Ж.Б. Сатпаева, З.М. Молдахметов

2-АМИН-4-ФЕНИЛТИАЗОЛДЫҢ СИНТЕЗІ МЕН ХИМИЯЛЫҚ ТҮРЛЕНДІРУЛЕРІ

2-амин-4-фенилтиазолдың микротолқынды сәулелену арқылы синтезі және оның химиялық түрлендірүлөрі жүргізілді. Құрамында тиазол фрагменті бар, синтезделген аминоамидтердің құрылышы ИК-және ЯМР¹Н-спектроскопия әдістерімен дөлелденді.

S.D. Fazilov, O.A. Nurkenov, Zh.B. Satpaeva, Z.M. Muldaukmetov

SYNTHESIS AND CHEMICAL TRANSFORMATIONS 2-AMINO-4-FENILTIAZOLS

The synthesis of 2-amino-4-feniltiazols in conditions of microwave radiation is carried out and is lead its chemical transformations. The structure of the synthesized aminoamids, containing thiazole a fragment, is proved with IR and NMR¹H spectroscopy.