

УДК 543:541.1.

Л.К.Салькеева, Е.В.Минаева, А.А.Жортарова, А.К.Шибаета,
В.М.Шайхутдинов, Ж.Б.Тукпанова, А.К.Салькеева

Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова
E-mail: lsalkeeva@mail.ru

Синтез и исследование химических превращений 2-амино-4-фенилтиазола и 2-аминобензотиазола

Изучена возможность химической модификации 2-амино-4-фенилтиазола и 2-аминобензотиазола, в результате которой были получены новые фосфорорганические производные, представляющие практический интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений, а также эффективных комплексообразователей. Установлены оптимальные условия проведения синтеза и доказана структура синтезированных веществ спектроскопическими методами. Полученные соединения охарактеризованы физико-химическими константами.

Ключевые слова: тиазолы, 2-амино-4-фенилтиазол, 2-аминобензотиазол, фосфорилирование, хлорфосфаты, тиомочевина, химическая модификация, биологическая активность, фосфорорганические соединения (ФОС), N-фенилтиомочевина.

Тиазольный цикл входит в состав витамина В₁, пенициллина, фермента карбоксилазы и других природных соединений. Производные тиазола используются при синтезе лекарственных препаратов, например сульфатиазола. Бензотиазолы применяются в производстве цианиновых красителей, обладающих фотосенсибилизирующими свойствами.

Тиазольный цикл по своим реакционным свойствам во многом схож с пиридином. Среди аминокислот производных тиазола наиболее известны 2- и 5-аминотиазолы. Аминотиазолы могут существовать в двух таутомерных модификациях, но с явным преобладанием аминокислотной формы, что создает благоприятные условия для их экспериментального исследования [1–4].

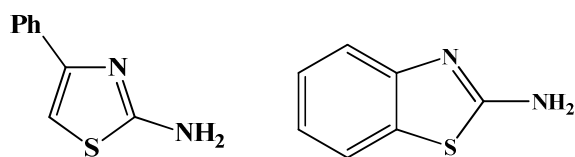
Большинство реакций 2-аминобензотиазолов протекает или по циклическому азоту, или по аминокислотной группе. Это связано с возможностью их существования в двух таутомерных формах. Вместе с тем 2-аминобензотиазолы могут вести себя как амбидентные нуклеофилы, что позволяет им вступать в многочисленные реакции гетероаннелирования. Кроме того, наличие аминокислотной группы активизирует бензольное ядро бензотиазола и способствует реакциям электрофильного замещения.

Следует отметить, что тиазольный фрагмент обуславливает наличие у соединений антигрибковых, антикоагулянтных, антитромботических, фибринолитических, противоастматических, противоязвенных свойств, соединения также могут использоваться для лечения амиотрофического латерального склероза и в качестве мукомебранных протекторов [5–7].

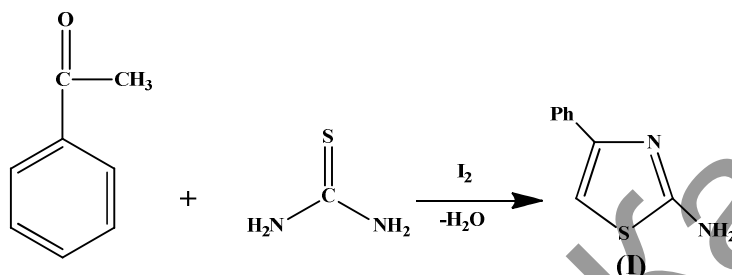
Фосфорорганический структурный фрагмент в некоторых случаях усиливает проявление гипотетическими соединениями того или иного вида биологической активности, а его наличие обуславливает проявление соединениями противовирусных, противовоспалительных, антиаллергических и ряда других свойств.

Цель работы заключается в разработке путей целенаправленного синтеза новых потенциально биологически активных фосфорилированных производных 2-амино-4-фенилтиазола и 2-аминобензотиазола, в изучении их строения и реакционной способности.

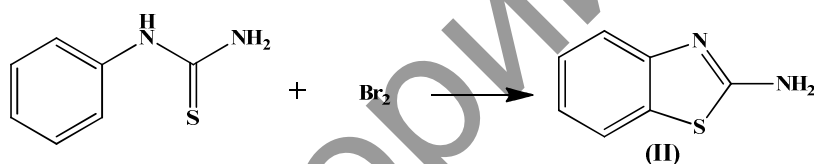
В качестве объектов исследования нами были выбраны 2-амино-4-фенилтиазол и 2-аминобензотиазол.



2-Амино-4-фенилтиазол получали взаимодействием ацетофенона с тиомочевинной в присутствии кристаллического йода. Структура полученного вещества (I) доказана данными ИК-спектра (ν , см⁻¹): 1635 (C=N), 3375, 3290 (NH₂).



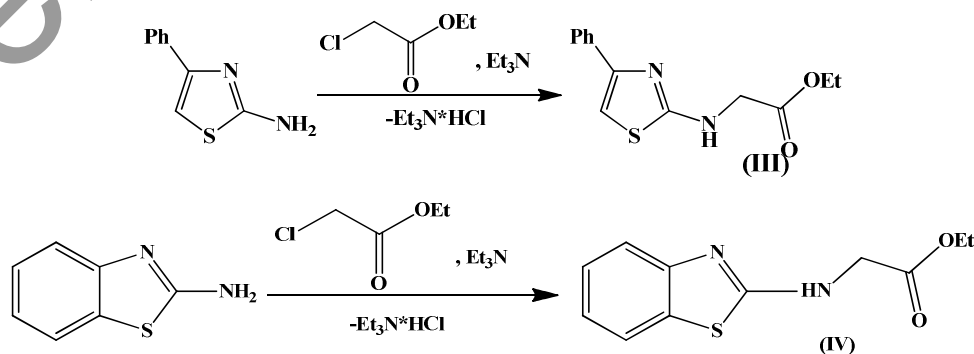
2-Аминобензотиазол синтезировали с хорошим выходом при обработке N-фенилтиомочевинны бромом в инертном растворителе (хлороформе) по методу Хугерсхофа. Структура вещества (II) доказана данными ИК-спектра (ν , см⁻¹): 3395 (NH₂), 1644 (C=C), 1445 (C≡N).



Синтезированные 2-амино-4-фенилтиазол и 2-аминобензотиазол служат прекурсорами для получения 2-амино-5-бром-4-фенилтиазола и 2-амино-6-бромбензотиазола соответственно. 2-Амино-5-бром-4-фенилтиазол образуется при взаимодействии 2-амино-4-фенилтиазола и брома в хлороформе.

Молекула 2-амино-4-фенилтиазола активирована электронодонорным заместителем в положении 2, что облегчает реакции электрофильного замещения в тиазольное кольцо. Однако, несомненно, остается интересной с позиций возможностей химической модификации свободная аминогруппа, обладающая высокой нуклеофильностью и достаточной основностью.

С целью дальнейшего изучения возможных путей модификации 2-амино-4-фенилтиазола и 2-аминобензотиазола по аминогруппе провели реакции взаимодействия с этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты в присутствии триэтиламина. Показаны высокая реакционная способность исследуемых соединений и мягкие условия проведения процессов.



Структура полученных веществ (III), (IV) доказана спектральными данными.

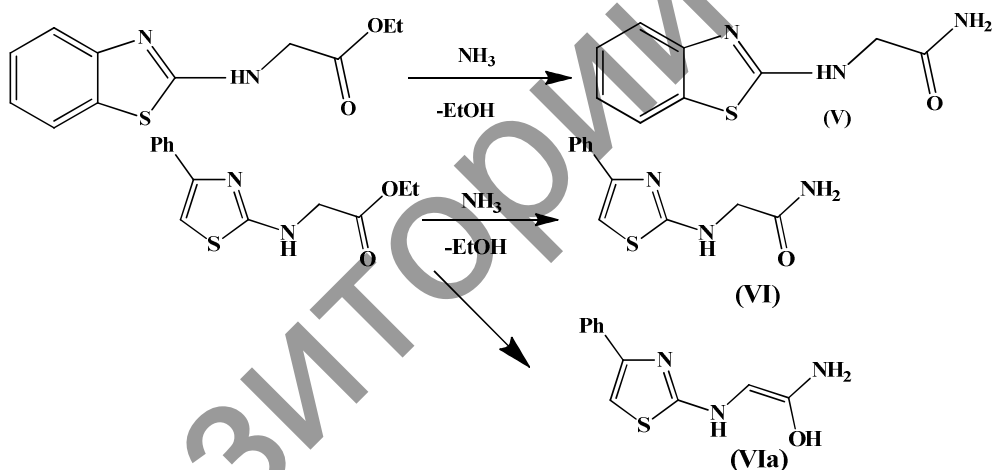
(III) Спектр ЯМР ^1H (DMSO, s, m.g.): 1,196 * T ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$, 3H, J_{HH} 7,5 Гц), 4,225 м. ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$, 2H, J_{HH} 7,5 Гц.), 4,357 м. ($-\text{CH}_2\text{-NH-CO-}$, 2H), 3,062 ум.с. (NH, 1H), 6,540 с (H^5 тиазол, 1H), 7,510–7,620 м. (C_6H_5 , 2H J_{HH} 7,5 Гц), 7,391–7,460 м. (C_6H_5 , 3H, J_{HH} 7,5 Гц).

(IV) Спектр ЯМР ^1H (DMSO, s, m.g.): 1,223 * T ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$ 3H J_{HH} 7,0 Гц), 4,223 м. ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$ 2H, J_{HH} 7,0 Гц), 3,062 ум.с. (NH, 1H), 4,355 м. ($-\text{CH}_2\text{-NH-CO-}$, 1H), 8,00 с. (H^4 бензотиазол, 1H, 7,6 Гц) 7,50 с. (H^7 бензотиазол, 1H, 7,6 Гц) 7,41 с. (H^5 и H^6 бензотиазол 2H, J_{HH} 10,9 Гц).

Ход реакций сопровождается выделением гидрохлорида триэтиламина. Реакцию проводили в среде толуола и этилацетата в соотношении 10:1 при кипячении. Контроль реакции вели методом тонкослойной хроматографии. Полученные соединения — этиловый эфир N-(2-амино-4-фенилтиазолил)аминоуксусной кислоты (III), этиловый эфир N-(2-аминобензотиазолил)аминоуксусной кислоты (IV) представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в воде и в органических растворителях.

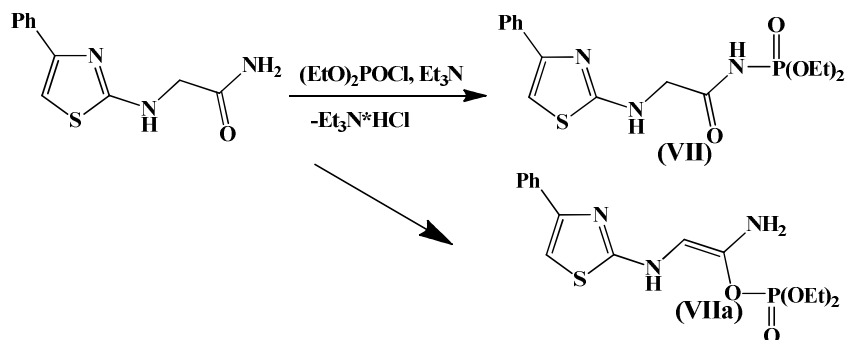
В ИК-спектрах соединений (III), (IV) присутствуют полосы поглощения в области 3363 см^{-1} (N-H) и 1744 см^{-1} (C=O).

Синтезированные соединения (III, IV) были использованы в дальнейших химических превращениях: в частности, в реакции электрофильного замещения, а именно в реакции амидирования водным раствором аммиака при охлаждении. В результате с высоким выходом были получены соответствующие амиды. Структура полученного вещества (V) доказана данными ИК-спектра, в котором присутствуют полосы поглощения в области 3412 см^{-1} , отвечающие колебаниям NH_2 -группы, колебания C-H-группы резонируют в области 2765 см^{-1} , колебания C=N-группы проявляются в области 1413 см^{-1} . Структура полученного вещества (VI) также доказана данными ИК-спектра присутствием полос поглощения в областях 3376 см^{-1} (NH_2), 2958 см^{-1} (C-H), 1429 см^{-1} (C=N).



Реакцию проводили в этиловом спирте. Контроль реакции вели методом тонкослойной хроматографии. Полученные соединения представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в воде и в органических растворителях.

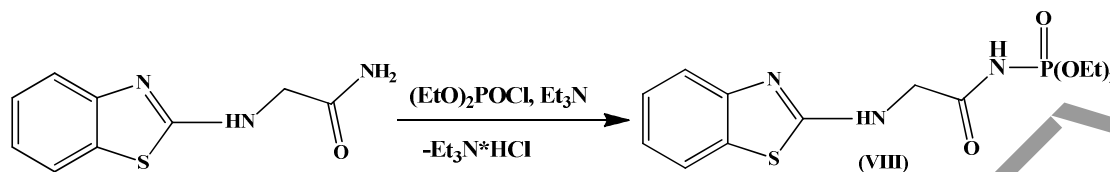
В продолжение исследования реакционной способности (VI), а также с целью получения веществ, обладающих комплексом полезных свойств, как комплексообразующей способностью, так и биологической активностью, нами была проведена реакция фосфорилирования соединения (VI).



Структуру полученного вещества (VII) доказывают полосы в ИК-спектре в областях 3381 см^{-1} (N-H) и 1264 см^{-1} (P=O).

Аналогично была проведена реакция фосфорилирования синтезированного амида на основе бензотиазола (V).

Полученное вещество (VIII) представляет собой белые кристаллы, его структура доказана данными ИК-спектра.



(VIII): ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3181 см^{-1} (N-H), 1264 см^{-1} (P=O).

Выводы

В результате проведенных исследований нами получены новые данные о взаимосвязи структуры и реакционной способности новых фосфорилированных производных 2-амино-4-фенилтиазола и 2-аминобензотиазола, которые могут внести определенную ясность в решение ряда теоретических вопросов химии ФОС, а также могут широко применяться при проведении поисковых работ по конструированию новых соединений с практически полезными свойствами.

Экспериментальная часть

2-Амино-4-фенилтиазол (I). К смеси 24 г (0,2 моль) ацетофенона и 30,4 г (0,4 моль) тиомочевины добавляют 50,8 г йода. Смесь нагревают на водяной бане в закрытом сосуде в течение суток, разбавляют водой и продолжают нагревать до полного растворения. Небольшое количество серы отфильтровывают. Фильтрат охлаждают и подщелачивают водным аммиаком. Кристаллическое соединение отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта. Т. пл. $148\text{--}150\text{ }^\circ\text{C}$. Выход 30,2 г (87 %).

2-Аминобензотиазол (II). К 7,5 г (0,49 моль) фенилтиомочевины в 75 мл хлороформа добавляют раствор 13 г (0,2 моль) брома в том же растворителе. Смесь заметно разогревается, выделяется бромоводород. Кристаллы фенилтиомочевины переходят в раствор, из которого через некоторое время начинает выпадать ярко-жёлтый осадок продукта бромирования. После охлаждения его отфильтровывают и обрабатывают 40 мл 20 % раствора гипосульфита натрия до исчезновения окраски. Полученную бромистоводородную соль растворяют в воде и осаждают аммиаком. Полученные бесцветные кристаллы отфильтровывают и сушат. Очищают перекристаллизацией из воды. Т. пл. $128\text{--}129\text{ }^\circ\text{C}$. Выход 4 г (53 %).

Синтез этилового эфира N-(2-амино-4-фенилтиазолил)аминоуксусной кислоты (III). К раствору 4,92 г 2-амино-4-фенилтиазола в смеси толуол-спирт в соотношении 10:1 прибавляют 3,89 мл (0,028 моль) $(\text{Et})_3\text{N}$, затем к реакционной смеси прибавляют 2,94 мл (0,028 моль) этилового эфира монохлоруксусной кислоты. Смесь кипятят в течение 8 ч. Выпавший осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывают. Растворитель упаривают в вакууме. К остатку прибавляют ацетон, кристаллический желтый осадок отфильтровывают. Т. пл. $220\text{ }^\circ\text{C}$. Выход 2,55 г (65 %).

Синтез амида N-(2-амино-4-фенилтиазолил)аминоуксусной кислоты (V). 4,58 г (0,02 моль) этилового эфира N-(2-амино-4-фенилтиазолил)аминоуксусной кислоты растворяют в спирте и охлаждают до $5\text{ }^\circ\text{C}$. К охлажденному раствору прибавляют 100 мл 25 % раствора аммиака. Выпавший осадок белого цвета отфильтровывают. Т. пл. $232\text{ }^\circ\text{C}$. Выход 3,5 г (86 %).

Синтез диэтил-N-[1-оксо-2-амино-4-фенилтиазолил]амидофосфата (VIII). К 3,7 г (0,023 моль) амида N-(2-амино-4-фенилтиазолил)аминоуксусной кислоты в 100 мл смеси абсолютного бензола и этилацетата в соотношении 10:1 прибавляют при перемешивании 3 мл (0,023 моль) триэтиламина. Затем при комнатной температуре прикапывают 2,81 мл (0,023 моль) хлорфосфата, затем смесь нагревают при температуре не выше $60\text{ }^\circ\text{C}$. Выпавший осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывают. Получено белое кристаллическое вещество. Т. пл. $258\text{--}290\text{ }^\circ\text{C}$. Выход 1,48 г (40 %).

Список литературы

- 1 Лесник Р.Б., Громовик Б.П., Атаманюк Д.В., Субтельна Л.Ю., Сороневич П.А. Современные подходы к моделированию лекарственных препаратов // Фармацевтический журнал. — 2002. — № 2. — С. 33–39.
- 2 Racane L., Stojkovic R., Tralic-Kulenovic V., Karminski-Zamola G. Synthesis and Antitumor Evaluation of Novel Derivatives of 6-Amino-2-phenylbenzothiazoles // *Molecules*. — 2006. — Vol. 11. — P. 325–333.
- 3 Драч Б.С., Лобанов О.П. Новый синтез фосфорилированных тиазолов // ЖОХ. — 1978. — Т. 48, № 9. — С. 1994–1997.
- 4 Разводовская Р.В., Грапов А.Ф., Орлов С.И., Хасаньянова Э.Ш., Мельников Н.Н. Фосфорилированные аминотиазолы, аминотиазолины и аминоимидазолины // ЖОХ. — 1979. — Т. 50, № 2. — С. 329–336.
- 5 Ремизов А.С., Корелева Т.И., Промоненков В.К., Грапов А.Ф. Синтез новых фосфоналкилированных гетероциклов // ЖОХ. — 1981. — Т. 51, № 2. — С. 341.
- 6 Прокофьева А.Ф., Аleshnikova Т.В., Негребецкий В.В., Грапов А.Ф. Фосфоналкилированные 2-аминотиазолы // ЖОХ. — 1984. — Т. 54, № 3. — С. 525–530.
- 7 Turan-Zitouni G., Demirayak A., Ozdemir A., Kaplancikli Z.A., Yildiz M.T. Synthesis of Some 2-(Benzazole-2-yl)thioacetyl-aminothiazole Derivatives and Their Antimicrobial Activity and Toxicity // *Eur. J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 39. — P. 267–272.

Л.К.Салькеева, Е.В.Минаева, А.А.Жортарова, А.К.Шибаяева,
В.М.Шайхутдинов, Ж.Б.Тұқпанова, А.К.Салькеева

2-Амино-4-фенилтиазолдың және 2-аминобензотиазолдың синтезі мен химиялық айналымдарын зерттеу

2-амино-4-фенилтиазол және 2-аминобензотиазолдың химиялық модификациясының мүмкіндігі зерттелді, соның нәтижесінде биологиялық белсенді қосылыстар, сонымен қатар комплекс түзушілер ретінде тәжірибелік қызығушылыққа ие жаңа фосфорорганикалық туындылар алынды. Синтез жүргізудің қолайлы шарттары және спектр туралы мәліметтер мен физика-химиялық тұрақтылар арқылы синтезделген заттардың құрылымы орнатылды.

L.K.Salkeyeva, E.V.Minayeva, A.A.Zhortarova, A.K.Shibayeva,
V.M.Shaikhutdinov, Zh.B.Tukpanova, A.K.Salkeyeva

Synthesis and investigation of chemical reactions of 2-amino-4-phenylthiazole and 2-aminobenzothiazole

The possibility of chemical modification of 2-amino-4-phenylthiazole and 2-aminobenzothiazole was studied. Organophosphorus derivatives obtained are of practical interest as potential biologically active compounds, as well as effective complexing agents. The optimum conditions for the synthesis were established. Structure of the synthesized compounds was proved by spectroscopic methods. The compounds obtained were characterized by physical and chemical constants.

References

- 1 Lesnik R.B., Gromovik B.P., Atamanyuk D.V., Subtelna L.Yu., Soronovich P.A. *Pharmaceutical journal*, 2002, 2, pp. 33–39.
- 2 Racane L., Stojkovic R., Tralic-Kulenovic V., Karminski-Zamola G. *Molecules*, 2006, 11, pp. 325–333.
- 3 Dratch B.C., Lobanov O.P. *Zhurnal Obshchei Khimii* [Russian Journal of General Chemistry], 1978, 48(9), pp. 1994–1997.
- 4 Razvodovskaya R.V., Grapov A.F., Orlov S.I., Khasanyanova E.Sh., Melnikov N.N. *Zhurnal Obshchei Khimii* [Russian Journal of General Chemistry], 1979, 50(2), pp. 329–336.
- 5 Remizov A.S., Koreleva T.I., Promonenkov V.K., Grapov A.F. *Zhurnal Obshchei Khimii* [Russian Journal of General Chemistry], 1981, 51(2), pp. 341.
- 6 Prokof'yev A.F., Aleshnikova T.V., Negrebetsky C.C., Grapov A.F. *Zhurnal Obshchei Khimii* [Russian Journal of General Chemistry], 1984, 54(3), pp. 525–530.
- 7 Turan-Zitouni G., Demirayak A., Ozdemir A., Kaplancikli Z.A., Yildiz M.T. *Eur. J. Med. Chem.*, 2004, 39, pp. 267–272.