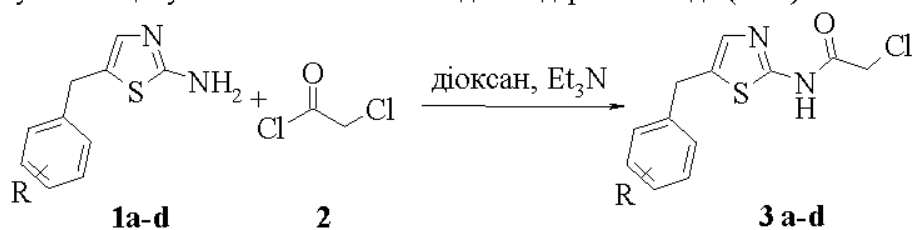


УДК 547.789

СИНТЕЗ І РЕАКЦІЇ N-(5-R-БЕНЗИЛ-2-ТІАЗОЛІЛ)-2-ХЛОРАЦЕТАМІДІВ

Серед органічних сполук, які містять амініотіазольний фрагмент, знайдено речовини з гіпоалергенними [1], гіпотензивними [2], протизапальними та анальгетичними [3, 4], антибактеріальними і протигрибковими [6] властивостями. Досить перспективними для пошуку нових біологічно активних сполук, але недостатньо дослідженими, є 2,5-дизаміщені тіазоли [1, 5]. Чимало біологічно активних сполук виявлено серед амідів 2-амінотіазолу [6], що сприяло розробці препаративних методів синтезу, які давали б змогу створювати бібліотеки таких речовин для скринінгу. Один з класичних методів синтезу 2,5-дизаміщених тіазолів, ґрунтується на циклізації α -галогенальдегідів при взаємодії з S,N-нуклеофілами [5].

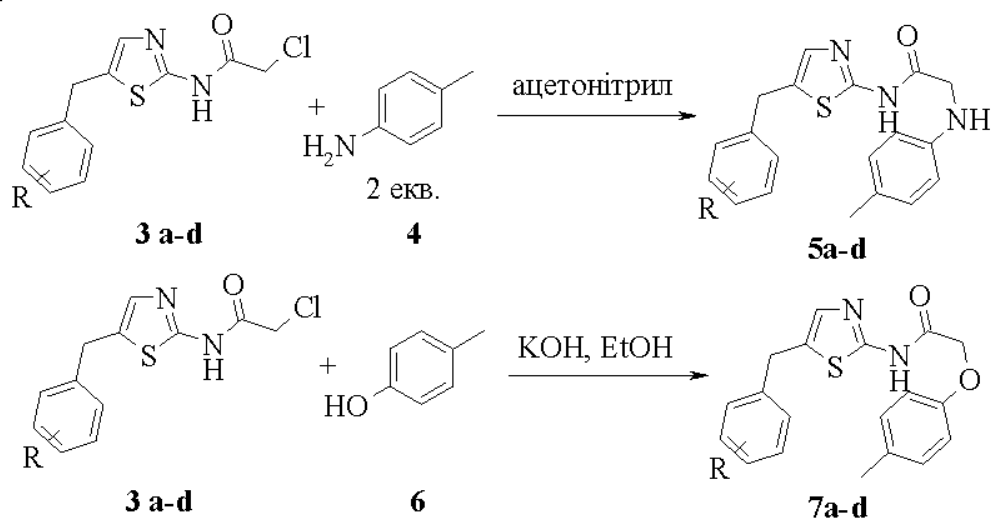
Раніше показано [7], що реакція хлороарилування акролеїну арилдіазонієвими солями є зручним методом синтезу 2-хлоро-3-арилпропаналів, з яких легко одержували відповідні 2-амінотіазоли (**1**) з бензильним замісником у положенні 5. У працях [7, 8] наведено приклади ацилування сполук (**1**) за участю аміногрупи, які відкривають шлях до побудови комбінаторних бібліотек амідів для біологічних досліджень. У цьому повідомленні ми дослідили ацилування амініотіазолів (**1a-d**) хлорацетилхлоридом. З'ясовано, що реакція проходить в м'яких умовах (при охолодженні) та без утворення побічних продуктів. В результаті ацилування з високими виходами одержали аміди (**3a-d**):



R: H, 2-Cl, 3-Cl, 4-Me

Атом хлору в хлорацетамідах (**3a-d**) є досить рухливим і легко вступає в реакції нуклеофільного заміщення, що робить їх зручними реагентами для синтезу. Ми дослідили реакційну здатність хлорацетамідів (**3a-d**) в реакції нуклеофільного заміщення з деякими амінами та фенолами.

Реакція хлорацетамідів (**3a-d**) з амінами відбувається при нагріванні з подвійним надлишком аніліну в діоксані і закінчується через 3 год. Виходи сполук **5** високі, а утворення побічних продуктів не спостерігали. В реакціях хлорацетамідів (**3a-d**) з фенолами нуклеофільне заміщення відбувається ще легше, реакція проходить в спиртовому розчині у присутності одного еквіваленту основи. Приклади таких реакцій:



R: H, 2-Cl, 3-Cl, 4-Me

Експериментальна частина

Хлорацетаміди (3a–d). Розчиняють 10 ммоль амінотіазолу (1a–d) в 20 мл діоксану і при перемішуванні (10–25 °С), прикрапають 1.5 мл хлорацетилхлориду. Через годину реакційну суміш розводять водою, відфільтровують та перекристалізують з суміші спирт : ДМФА (1:1).

***N*-(5-Бензил-2-тіазоліл)-2-хлорацетамід (3a).** Вихід 80%. Т. топл. 171°С. Знайдено, %: С 53.80, Н 4.00, N 10.28. C₁₂H₁₁ClN₂OS. Обчислено, %: С 54.03, Н 4.16, N 10.50. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 4.06 с (2H, CH₂); 4.17 с (2H, CH₂Cl); 7.07 с (1H, 4-Н тіазол); 7.16–7.26 м (5H, C₆H₅); 12.16 (1H, NH).

***N*-(5-(2-Хлорофеніл)метил-2-тіазоліл)-2-хлорацетамід (3b).** Вихід 85%. Т. топл. 175°С. Знайдено, %: С 47.54, Н 3.18, N 9.07. C₁₂H₁₀Cl₂N₂OS. Обчислено, %: С 47.85, Н 3.35, N 9.30. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 4.17 с (4H, 2CH₂); 7.08 с (1H, 4-Н тіазол), 7.14–7.21 м (2H, C₆H₄), 7.28–7.35 м (2H, C₆H₄); 12.19 с (1H, NH).

***N*-(5-(3-Хлорометилфеніл)метил-2-тіазоліл)-2-хлорацетамід (3c).** Вихід 80%. Т. топл. 120°С. Знайдено, %: С 47.80, Н 3.21, N 9.19. C₁₂H₁₀Cl₂N₂OS. Обчислено, %: С 47.85, Н 3.35, N 9.30.

***N*-(5-(4-Метилфеніл)метил-2-тіазоліл)-2-хлорацетамід (3d).** Вихід 85%. Т. топл. 122°С. Знайдено, %: С 55.50, Н 4.45, N 9.81. C₁₃H₁₃ClN₂OS. Обчислено, %: С 55.61, Н 4.67, N 9.98. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 2.31 с (3H, CH₃); 4.04 с (2H, CH₂); 4.22 с (2H, CH₂Cl); 7.01–7.15 м (5H, 4-Н тіазол, C₆H₄); 12.09 с (1H, NH).

Алкілювання *n*-толуїдину. В колбу, що містить 10 ммоль хлорацетаміду (3) в 20 мл ацетонітрилу вносять 2.2 г *n*-толуїдину (4) (2 екв.) та кип'яють із зворотним холодильником 3 год. Далі реакційну суміш розводять водою, осад відфільтровують та перекристалізують з суміші спирт : ДМФА (1:1).

***N*-(5-Бензил-2-тіазоліл)-2-(4-толуїдино)ацетамід (5a).** Вихід 77%. Т. топл. 218°С. Знайдено, %: С 67.42, Н 5.50, N 12.23. C₁₉H₁₉N₃OS. Обчислено, %: С 67.63, Н 5.68, N 12.45.

***N*-(5-(2-Хлорфеніл)метил-2-тіазоліл)-2-(4-толуїдино)ацетамід (5b).** Вихід 80%. Т. топл. 196°С. Знайдено, %: С 61.09, Н 4.72, N 10.92. C₁₉H₁₈ClN₃OS. Обчислено, %: С 61.37, Н 4.88, N 11.30. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 2.17 с (3H, CH₃); 3.89 с (2H, CH₂); 4.16 с (2H, CH₂N); 5.63 с (1H, NH); 6.45 д (2H, 2,6-Н₂, MeC₆H₄, ³J = 8,0); 6.86 д (2H, 3,5-Н₂, MeC₆H₄, ³J = 8,0); 7.13 с (1H, 4-Н тіазол); 7.25–7.40 м (4H, C₆H₅); 11.85 (1H, NHCO).

***N*-(5-(3-Хлорфеніл)метил-2-тіазоліл)-2-(4-толуїдино)ацетамід (5c).** Вихід 83%. Т. топл. 188°С. Знайдено, %: С 61.15, Н 4.76, N 11.08. C₁₉H₁₈ClN₃OS. Обчислено, %: С 61.37, Н 4.88, N 11.30. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 2.17 с (3H, CH₃); 3.89 с (2H, CH₂); 4.07 с (2H, CH₂N); 5.63 с (1H, NH); 6.46 д (2H, 2,6-Н₂, MeC₆H₄, ³J = 8,4); 6.87 д (2H, 3,5-Н₂, MeC₆H₄, ³J = 8,4); 7.17–7.30 м (5H, C₆H₅ + 4 Н тіазол); 11.86 (1H, NHCO).

***N*-(5-(4-Метилфеніл)метил-2-тіазоліл)-2-(4-толуїдино)ацетамід (5d).** Вихід 71%. Т. топл. 215°С. Знайдено, %: С 68.17, Н 5.84, N 11.81. C₂₀H₂₁N₃OS. Обчислено, %: С 68.35, Н 6.02, N 11.96.

Алкілювання *n*-крезолу. До суміші 0.6 г КОН 1.1 г *n*-крезолу (6) в 20 мл спирту вносять 10 ммоль хлорацетаміду (3). Кип'яють із зворотним холодильником 2 год. Далі реакційну суміш розводять водою, відфільтровують осад, який перекристалізують з суміші спирт : ДМФА (1:1).

***N*-(5-Бензил-2-тіазоліл)-2-(4-метилфенокси)ацетамід (7a).** Вихід 79%. Т. топл. 151°С. Знайдено, %: С 67.21, Н 5.12, N 8.01. C₁₉H₁₈N₂O₂S. Обчислено, %: С 67.43, Н 5.36, N 8.28. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 2.26 с (3H, CH₃); 4.07 с (2H, CH₂); 4.68 с (2H, CH₂O); 6.79 д (2H, 2,6-Н₂, MeC₆H₄, ³J = 8,3); 7.04 д (2H, 3,5-Н₂, MeC₆H₄, ³J = 8,3); 7.15 с (1H, 4-Н тіазол); 7.19–7.30 м (5H, C₆H₅); 12.03 (1H, NH).

***N*-(5-(2-Хлорфеніл)метил-2-тіазоліл)-2-(4-метилфенокси)ацетамід (7b).** Вихід 83%. Т. топл. 157°С. Знайдено, %: С 59.97, Н 4.46, N 7.29. C₁₉H₁₇ClN₂O₂S. Обчислено, %: С 61.20, Н 4.60, N 7.51. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 2.26 с (3H, CH₃); 4.19 с (2H, CH₂); 4.69 с (2H, CH₂O); 6.80 д (2H, 2,6-Н₂, MeC₆H₄, ³J = 8,1); 7.05 д (2H, 3,5-Н₂, MeC₆H₄, ³J = 8,1); 7.15 с (1H, 4-Н тіазол); 7.22–7.40 м (4H, C₆H₄); 12.07 (1H, NH).

***N*-(5-(3-Хлорфеніл)метил-2-тіазоліл)-2-(4-метилфенокси)ацетамід (7c).** Вихід 86%. Т. топл. 156°С. Знайдено, %: С 61.01, Н 4.39, N 7.23. C₁₉H₁₇ClN₂O₂S. Обчислено, %: С 61.20, Н 4.60, N 7.51. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 2.27 с (3H, CH₃); 4.09 с (2H, CH₂); 4.70 с (2H, CH₂O); 6.80 д (2H, 2,6-Н₂, MeC₆H₄, ³J = 8,6); 7.05 д (2H, 3,5-Н₂, MeC₆H₄, ³J = 8,6); 7.12–7.34 м (5H, C₆H₄ + 4-Н тіазол); 12.09 (1H, NH).

***N*-(5-(4-Метилфеніл)метил-2-тіазоліл)-2-(4-метилфенокси)ацетамід (7d).** Вихід 75%. Т. топл. 163°С. Знайдено, %: С 67.92, Н 5.49, N 7.81. C₂₀H₂₀N₂O₂S. Обчислено, %: С 68.16, Н 5.72, N 7.95. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 2.27 с (3H, CH₃); 2.31 с (3H, CH₃); 4.02 с (2H, CH₂); 4.69 с (2H, CH₂O); 6.80 д (2H,

2,6-H₂, MeC₆H₄, ³J = 8,3); 7.04 д (2H, 3,5-H₂, MeC₆H₄, ³J = 8,3); 7.06-7.14 м (5H, C₆H₄ + 4-H тiazол); 12.09 (1H, NH).

РЕЗЮМЕ

5-R-Бензил-2-амінотіазолі реагують з хлорацетилхлоридом, утворюючи *N*-(5-R-бензил-2-тіазоліл)-2-хлорацетаміди. Взаємодією цих сполук з *n*-толуїдином та *n*-крезолом одержали відповідно *N*-(5-R-бензил-2-тіазоліл)-2-(4-толуїдино)ацетаміди та *N*-(5-R-бензил-2-тіазоліл)-2-(4-метилфенокси)ацетаміди.

РЕЗЮМЕ

5-R-Бензил-2-амінотіазолі реагують с хлорацетилхлоридом, образуя *N*-(5-R-бензил-2-тіазоліл)-2-хлорацетаміди. Взаимодействием последних с *n*-толуидином и *n*-крезолом получены соответственно *N*-(5-R-бензил-2-тіазоліл)-2-(4-толуїдино)ацетаміди и *N*-(5-R-бензил-2-тіазоліл)-2-(4-метилфенокси)-ацетаміди.

SUMMARY

5-R-Benzyl-2-aminothiazoles react with chloroacetyl chloride to form *N*-(5-R-benzylthiazol-2-yl)-2-chloroacetamides. *N*-(5-Benzylthiazol-2-yl)-2-(4-toluidino)acetamides and *N*-(5-benzylthiazol-2-yl)-2-(4-methylphenoxy)acetamides were obtained by the reaction of *N*-(5-R-benzylthiazol-2-yl)-2-chloroacetamides with *p*-toluidine and *p*-cresol respectively.

ЛІТЕРАТУРА

1. Hargrave K.D., Hess F.K., Oliver J.T. N-(4-Substituted-thiazolyl)oxamic acid derivatives, a new series of potent, orally active antiallergy agents // J. Med. Chem. - 1983. - Vol. 26. - N 8. - P.1158-1163.
2. Patt W.C., Hamilton H.W., Taylor M.D., Ryan M.J., Taylor D.G., Connolly C.J., Doherty A.M., Klutchko S.R., Sircar I., Steinbaugh B.A., Batley B.L., Painchaud C.A., Rapundalo S.T., Michniewicz B.M., Olson S.C. Structure-activity relationships of a series of 2-amino-4-thiazole-containing renin inhibitors // J. Med. Chem. - 1992. - Vol. 35. - No14. - P.2562-2572.
3. Haviv F., Ratajczyk J.D., DeNet R.W., Kerdesky F.A., Waltwers R.L., Schmidt S.P., Holms J.H., Young P.R., Carter G.W. 3-[1-(2-Benzoxazolyl)hydrazinolpropanenitrile derivatives: inhibitors of immune complex induced inflammation // J. Med. Chem. - 1988. - Vol. 31. - N 9. - P.1719-1728.
4. Clemence F., Le Martret O., Devalle F., Benzoni J., Jouanen A., Jouquey S., Mouren M., Dereat R. 4-Hydroxy-3-quinolinecarboxamides with antiarthritic and analgesic activities // J. Med. Chem. - 1988. - Vol. 31. - N 8. - P.1453-1462.
5. Metzger J.V. Thiazole and its derivatives, New York: John Wiley & Sons, 1978. - Vol. 1. - 612 p.
6. Turan-Zitouni G., Kaplancikli Z.A., Yildiz M.T., Chevallet P., Kaya D. Synthesis and Antimicrobial Activity of 4-Phenyl/cyclohexyl-5-(1-phenoxyethyl)-3- [N-(2-thiazolyl)acetamido]thio-4H-1,2,4-triazole Derivatives // Eur. J. Med. Chem. - 2005. - Vol. 40. - N 6. - P.607-613.
7. Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Васильшин Р.Я. Остапюк Ю.В. Синтез гетероциклов на основе продуктов арилирования непередельных соединений. X. 3-Арил-2-хлорпропанами – реагенты для синтеза производных 2-амино-1,3-тиазола // Журн. орган. химии. - 2004. - Т. 40. Вып. 3. С. 412-417.
8. Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Ганущак Н.И. Синтез гетероциклов на основе продуктов арилирования непередельных соединений. I. 2-Амино-5-арилметил-1,3-тиазолы // Журн. орган. химии. - 1997. - Т. 33. - № 7. - С.1081-1083.

Поступило до редакції 28.11.2008 р.

**С.В. Половкович, М.С. Курка, О.Б. Миколів, Н.Г. Марінцова,
Л.Р. Журахівська, І.І. Губицька, Л.Д. Болібрух, В.П. Новіков
Національний університет „Львівська політехніка”**

УДК 547-304.9-32-304.2

ОДЕРЖАННЯ НОВИХ АМІНОПОХІДНИХ НА ОСНОВІ 2,4,6-ТРИХЛОРО-1,3,5-ТРИАЗИНУ

В останні роки зріс інтерес дослідників до 1,4-нафтохінону і 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазину та їх похідних, які знайшли широке застосування в різних галузях науки і техніки, в медицині та сільському господарстві [1-5].

Метою даної роботи була розробка препаративних методик синтезу монозаміщених, дизаміщених, тризаміщених похідних 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазину, що містять різноманітні