

ПОШУК НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

КОМПЛЕКСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 547.789.61:547.466.3

СИНТЕЗ ЦИКЛІЧНИХ 4-АМІНОТІАЗОЛІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

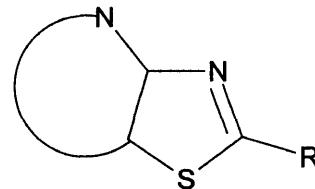
Я.В.Білокінь, С.М.Коваленко, В.Ф.Білокінь, В.П.Черних

Українська фармацевтична академія
Державний науковий центр лікарських засобів

Взаємодією α -бромлактамів (α -бром- δ -валеролактамі та α -бром- ϵ -капролактамі) з тіобензамідами (тіобензамід та 4-метокситіобензамід) одержані циклічні похідні 4-амінотіазолів: 4,5,6,7-тетрагідротіазоло[4,5-*b*]піридини і 5,6,7,8-тетрагідро-4Н-тіазоло[4,5-*b*]азепіни. Зазначені сполуки викликають інтерес як потенційні біологічно активні речовини.

Амінотіазоли привертають значну увагу дослідників, що займаються пошуком нових біологічно активних речовин [4, 5, 10, 13, 15, 18, 21, 25]. Серед цих сполук слід визначити циклічні похідні, які проявляють цікаву фармакологічну активність, зумовлену їх антиоксидантними властивостями [1-3]. Виходячи з цих обставин, ми поставили за мету здійснити синтез

нових циклічних похідних 4-амінотіазолу загальної формули:



Відомо декілька методів синтезу похідних 4-амінотіазолів: реакція α -галогенонітрилів з тіоамідами [17]; циклізація галогенвмісних сполук з ціанамідами [7, 8, 23, 24]; перегрупування Курціуса тіазол-4-карбонілазидів [6] та реакція ціанамідів і 1,3-оксотіолових солей [9, 16]. Однак, слід відмітити, що зазначені методи не можуть бути використані для синтезу циклічних похідних 4-амінотіазолів. Тому для синтезу сполук такої

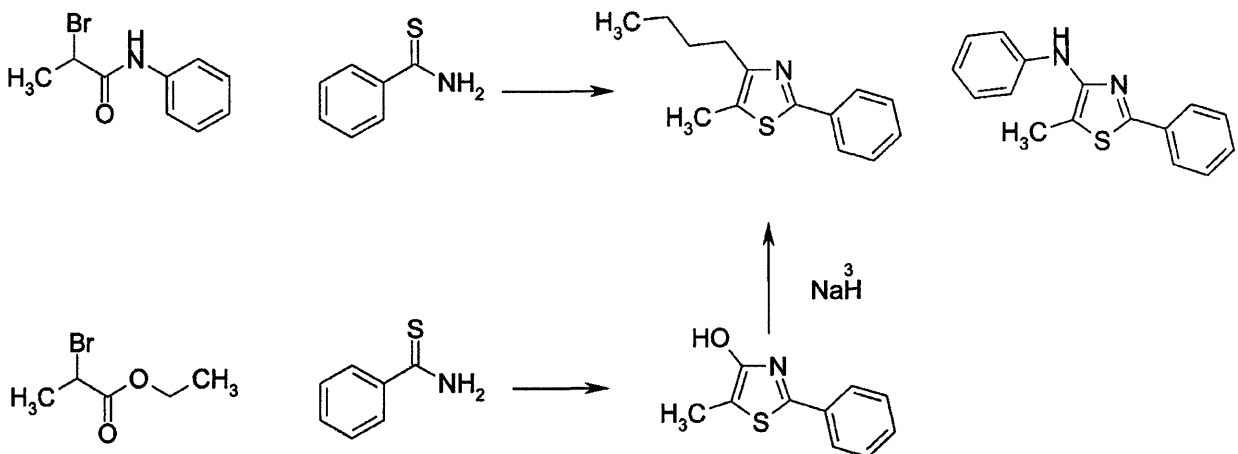


Схема 1. Взаємодія аніліду α -бромпропіонової кислоти 1 з тіобензамідом 2 та зустрічний синтез продукту реакції 3.

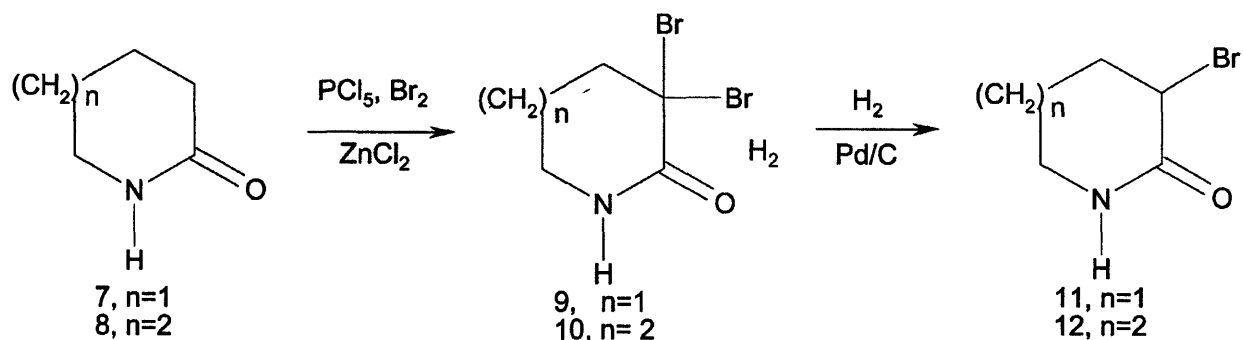


Схема 2 Синтез α -бром- σ -валеролактаму (3-бромпіперидон-2) 11 та α -бром- ϵ -капролактаму (3-бром-2-оксогексаметиленимін) 12

будови нами було запропоновано використовувати взаємодію α -галогенованих лактамів з тіоамідами і вивчені особливості перебігу цієї реакції.

Відомо, що ациклічні α -галогеновані амідні тіоамідні взаємодіють з утворенням тіазолін-4-онів [14]. Для дослідження різниці в реакційній здатності циклічних та ациклічних α -галогенамідів нами були вибрані стандартні умови проведення реакцій: кип'ятіння компонентів реакції в етанолі зі зворотним холодильником. У випадку проведення реакції аніліду α -бромпропіонової кислоти 1 з тіобензамідом 2 (схема 1) утворюється лише один продукт, якому на основі даних ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії була приписана структура 4-етокси-5-метил-2-фенілтіазолу 3, утворення ж очікуваного продукту 6 зареєстроване не було.

З метою повного підтвердження будови сполуки 3 був проведений її зустрічний синтез, виходячи з етил-2-бромпропіонату 4 та тіобензаміду 2. Нагріванням реагентів у суміші піридину та толуолу був одержаний 4-гідрокси-5-метил-2-фенілтіазол 5 [12], який О-етилуванням триетилфосфатом у присутності гідриду натрію був перетворений у кінцевий продукт 3.

Вихідні сполуки для синтезу циклічних 4-амінотіазолів — α -бром- δ -валеролактаму (3-бромпіперидон-2) 11 та α -бром- ϵ -капролактаму (3-бром-2-оксогексаметиленимін) 12 були синтезовані за схемою 2 [22].

На першій стадії вихідні лактами 7 та 8 перетворювались в α,α -дибромпохідні 9 та 10 спочатку

обробкою пентахлоридом фосфору, а потім — двома еквівалентами бромів з каталітичною кількістю хлориду цинку. Відновлення сполук 9 та 10 у відповідні α -бромлактами 11 та 12 проводили методом каталітичної гідрогенізації над 10% палладієм, адсорбованим на вугліці.

Циклічні α -бромлактами 11 та 12 вводили у взаємодію з тіобензамідами 2 та 13 за тих же умов, що й ациклічні α -галогенамідні [20]. У результаті реакції утворювались відповідні 4,5,6,7-тетрагідротіазоло[4,5-*b*]піридин 14 та 5,6,7,8-тетрагідро-4Н-тіазоло[4,5-*b*]азепіні 15 і 16 (схема 3). Будова синтезованих сполук була підтверджена даними ^1H ЯМР-спектроскопії (див. табл.).

Експериментальна частина

Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР були виміряні в CDCl_3 на спектрометрі з робочою частотою 250 МГц з тетраметилсиланом як внутрішнім стандартом. Хроματοграфічне розділення проводилось на силікагелі Kieselgel 60. Усі реакції були проведені у атмосфері аргону з використанням сухих і дегазованих реагентів та розчинників.

Загальна методика синтезу α,α -дибромлактамів 9 та 10. До розчину відповідного лактаму (7 або 8) (1 еквівалент) у хлороформі (з розрахунку 1200 мл розчинника на 1 моль сполуки) додавали 2 еквіваленти пентахлориду фосфору на протязі 1,5 год. при температурі 0°C . Потім суміш витримували додатково протягом 30 хв. при температурі 10°C , після чого при цій же температурі додавали 2 еквіваленти бромів та 0,02 еквіваленти хлориду цинку. Реакційну суміш енергійно перемішували

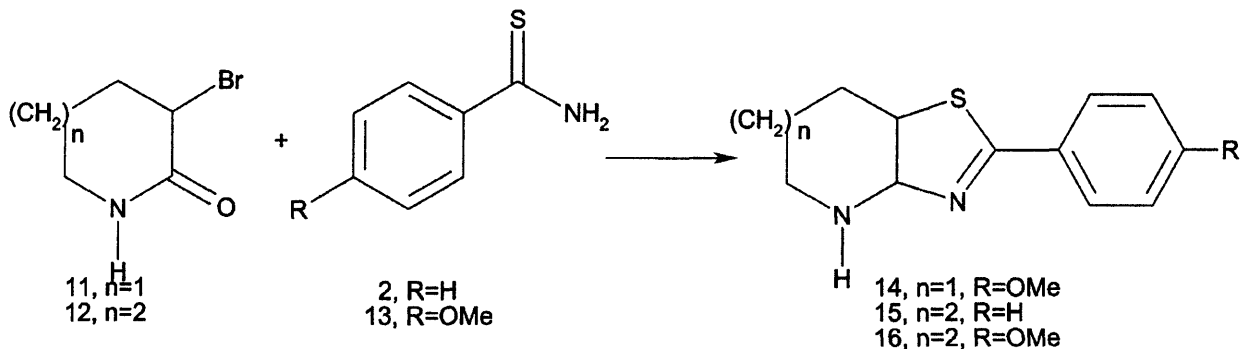


Схема 3 Синтез 4,5,6,7-тетрагідротіазоло[4,5-*b*]піридину 14 та 5,6,7,8-тетрагідро-4Н-тіазоло[4,5-*b*]азепінів 15 та 16

Циклічні 4-амінотіазолі*

Сполука	R	n	Т.пл. (°C)	Вихід, %	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , σ м.д.)
14	OMe	1	102-105	21	2,03 (2H, м), 2,75 (2H, т, J=6,25 Гц), 3,35 (2H, т, J=5,5 Гц), 3,81 (3H, с), 6,95 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,72 (2H, д, J=8,5 Гц)
15	H	2	87-90	23	1,60-1,92 (4H, м), 2,69 (2H, т, J=5,6 Гц), 3,09 (2H, т, J=4,55 Гц), 4,70 (1H, уш. с), 7,28-7,45 (3H, м, Ar), 7,70-7,90 (2H, м, Ar)
16	OMe	2	99-101	25	1,62-1,89 (4H, м), 2,69 (2H, т, J=5,55 Гц), 3,11 (2H, т, J=5,12 Гц), 3,85 (3H, с), 4,65 (1H, уш. с), 6,91 (2H, д, J=8,95 Гц), 7,77 (2H, д, J=9,0 Гц)

*Розчинник для перекристалізації етилацетат — н-гексан.

при кімнатній температурі на протязі 5-6 год. Після упарювання розчинника твердий осад розчиняли у хлороформі і обробляли водним розчином бісульфіту натрію, потім органічну фазу промивали водою та висушували над Na₂SO₄, відфільтровували і концентрували у вакуумі. Очищення здійснювали на хроматографічній колонці з етилацетатом як елюентом. Технічний продукт, що використовувався на наступних стадіях, одержували з виходом 60-71%. Аналітично чисті зразки сполук 9 та 10 одержували перекристалізацією з суміші етилацетат—н-гексан.

3,3-Дибромо-2-піперидон (9): Т.пл. 170-175°C ([11] Т.пл. 172-173°C), вихід — 71%.

3,3-Дибромо-2-оксогексаетиленімін (10): Т.пл. 155-161°C ([22] Т.пл. 162-163,5°C), вихід — 68%.

Загальна методика відновлення α,α-дібромлактамів 9 та 10 у відповідні α-галогенопохідні 11 та 12. Гідрогенізацію відповідних α,α-дібромлактамів 9 та 10 проводили у розчині оцтової кислоти (з розрахунку 2 л на 1 Моль) в присутності 10% Pd/C (25-30 г каталізатора на 1 Моль речовини) та безводного ацетату натрію (1,1-1,2 еквіваленту). Після гідрогенізації каталізатор і бромід натрію відфільтровували, розчин нейтралізували водним NaHCO₃ і екстрагували хлороформом, промивали водою. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Очищення здійснювали на хроматографічній колонці.

3-Бромо-2-піперидон (11): очистка — "флеш"-хроматографія з елюентом CHCl₃/MeOH, 94:6; перекристалізація — CHCl₃, Т.пл. 132-133 ([19] Т.пл. 147°C), вихід — 77%.

3-Бромо-2-оксогексаетиленімін (12): перекристалізація — CH₃COOC₂H₅-гексан, Т.пл. 109-113°C ([22] Т.пл. 113-115°C), вихід — 71%.

4-Етоксид-3-метил-2-фенілтіазол (3).

Метод А. Суміш аніліду α-бромпропіонової кислоти 1 (30 мг, 0,14 ммоль) та тіобензаміду (20 мг, 0,15 ммоль) в 5 мл етанолу кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12-15 год. Після випарювання розчинника залишок обробляли хлороформом (10-15 мл) і промивали органічну фазу водним розчином NaHCO₃ (10-20 мл),

водою та концентрованим розчином натрію хлориду. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄ і після концентрування у вакуумі очищали хроматографією середнього тиску з градієнтом елюенту в 1%, починаючи з чистого н-гексану до суміші CH₃COOC₂H₅/гексан, 6:94. Вихід — 12 мг (41%).

Метод Б. Сполуку 5 отримували за методом, описаним у роботі [12]. У розчин сполуки 5 (20 мг, 0,1 ммоль) в надлишку триетилфосфату при 0°C додавали гідрид натрію (80% масляний розчин, 6 мг). Суміш обережно нагрівали до 100°C і витримували при цій температурі протягом 1,5 год. Після охолодження в суміш додавали воду і проводили екстракцію хлороформом. Органічну фазу промивали водою і висушували над Na₂SO₄. Очищення здійснювали хроматографією середнього тиску як описано в методі А. Вихід — 18 мг (77%).

¹H ЯМР: (CDCl₃, 250 МГц): 1,41 (3H, т, J=7,09 Гц), 2,33 (3H, с), 4,44 (2H, к, J=7,12 Гц), 7,40 (3H, м, Ar), 7,86 (2H, м, J=7,09 Гц, Ar).

¹³C ЯМР: (CDCl₃, 250 МГц): 9,2 (CH₃), 15,2 та 66,2 (-CH₂CH₃), 107,0, 159,4, 159,6 (С-атоми тіазолу), 125,2, 128,7, 129,0 та 133,9 (С-атоми Ph).

Загальна методика синтезу циклічних 4-амінотіазолів 14, 15 та 16. Суміш відповідних α-бромлактаму (11 та 12) (1 еквівалент) та тіобензаміду (2 або 13) (1,2-1,3 еквіваленту) кип'ятили в етанолі на протязі 4-6 год. Після упарювання розчинника суміш розчиняли у хлороформі, промивали водним розчином NaHCO₃, потім водою та концентрованим розчином NaCl, висушували над Na₂SO₄. Фільтрат концентрували і здійснювали очистку з елюентом етилацетат — н-гексан, 8:92. Отримані сполуки перекристалізовували з відповідного розчинника (див. табл.).

ВИСНОВКИ

1. Взаємодією α-бромлактамів з тіобензамідами отримані 4,5,6,7-тетрагідротіазоло[4,5-b]піридини та 5,6,7,8-тетрагідро-4Н-тіазоло[4,5-b]азепіни.

2. За допомогою інструментальних методів досліджені фізико-хімічні властивості синтезованих сполук.

ЛІТЕРАТУРА

1. Aono T., Suno M., Kito G. // *European Patent*, 351856 (1990), *Chem. Abstr.* — 1990. — Vol. 113. — 40664 p.
2. Aono T., Suno M., Kito G. // *European Patent*, 443588 (1991), *Chem. Abstr.* — 1991. — Vol. 115. — 280006 p.
3. Aono T., Uchikawa O. // *Japanese Patent (Kokai)*, 5-239065 (1993).
4. El-Subbagh H.I., El-Naggar W.A. // *Med. Chem. Res.* — 1994. — Vol. 3. — P. 503.
5. El-Subbagh H.I., Al-Obaid A.M. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 31. — P. 1017.
6. Erlenmeyer H., Markees D. // *Helv. Chem. Acta.* — 1946. — Vol. 29. — P. 1229.
7. Hartke K., Seib B. // *Arch. Pharm. Weinheim.* — 1970. — Vol. 303. — P. 625.
8. Hartke K., Golz G. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1973. — №10. — P. 1644.
9. Hartmann H., Schaefer H., Gewalt K. // *J. Pract. Chem.* — 1973. — Vol. 315. — P. 497.
10. Herzig C., Gasteiger J. // *Tetrahedron.* — 1981. — Vol. 37. — P. 2607.
11. Heymons A. // *Ber.* — 1933. — Vol. 66. — P. 846.
12. Kardesky F.A., Holms J.H., Moore J.I. et al. // *J. Med. Chem.* — 1991. — Vol. 34. — P. 2158.
13. Katsuura K., Mitsukashi K. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1983. — Vol. 31. — P. 2094.
14. Metzger J.V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Vol. 6). — K.T.Potts, ed., Pergamon Press, Oxford, 1984. — P. 316.
15. Oehler E. // *Monatsh. Chem.* — 1993. — Vol. 124. — P. 763.
16. Schaefer H., Hartmann H., Gewalt K. // *J. Prakt. Chem.* — 1974. — Vol. 316. — P. 19.
17. Schaefer H., Gewalt K. // *J. Prakt. Chem.* — 1975. — Vol. 317. — P. 771.
18. Schnur R.C., Galaschun R.J., Singleton D.H. et al. // *J. Med. Chem.* — 1991. — Vol. 34. — P. 1975.
19. Takahashi T., Kariyone K. // *Yakugaku Zasshi.* — 1958. — Vol. 78. — P. 1306.
20. Taylor E.C., Zoltewicz J.A. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1960. — Vol. 82. — P. 2656.
21. Uchikawa O., Fukatsu K., Aono T. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1994. — Vol. 31. — P. 877.
22. Wineman R.J., Hsu E.-P.T., Anganostopulos C.E. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1958. — Vol. 80. — P. 6233.
23. Wobig D. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1972. — P. 125.
24. Wobig D. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1976. — №6. — P. 1166.
25. Zembower D.E., Kuffel M.J., Mattheuw M.A. 209th ACS National Meeting, Anaheim — CA, USA, April 2-6.

УДК 547.789.61:547.466.3

СИНТЕЗ ЦИКЛИЧЕСКИХ 4-АМИНОТИАЗОЛОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
Я.В.Белоконь, С.Н.Коваленко, В.Ф.Белоконь, В.П.Черных
Взаимодействием α -бромлактамов (α -бром- δ -валеролактам и α -бром- ϵ -капролактам) с тиобензамидами (тиобензамид и 4-метокситиобензамид) получены циклические производные 4-аминотиазолов: 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[4,5-*b*]пиридины и 5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиазоло[4,5-*b*]азепины. Указанные вещества вызывают интерес как потенциальные биологически активные вещества.

UDC 547.789.61:547.466.3

SYNTHESIS OF CYCLIC 4-AMINOTHIAZOLES AS POTENTIAL BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES
Ya.V.Belokon, S.N.Kovalenko, V.F.Belokon, V.P.Chernykh
The reaction of α -bromolactams (α -brom- δ -valerolactam and α -brom- ϵ -caprolactam) with thiobenzamides (thiobenzamide and 4-methoxythiobenzamide) has been realized. Cyclic 4-aminothiazole derivatives: 4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[4,5-*b*]pyridines and 5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-*b*]azepines have been received. These compounds may be defined as potential biologically active substances.