

А. М. Демченко, В. А. Чумаков, А. Н. Красовский,
В. В. Пироженко, М. О. Лозинский

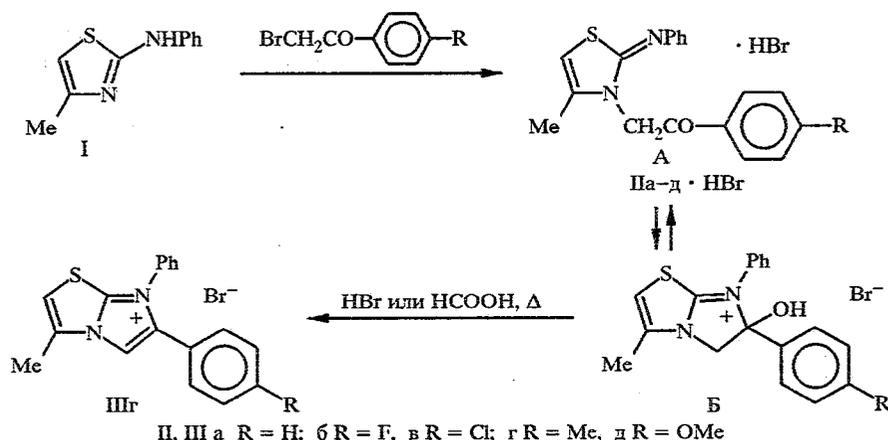
СОЛИ ИМИДАЗО[2,1-*b*]ТИАЗОЛИЯ
НА ОСНОВЕ 2-ФЕНИЛАМИНО-4-МЕТИЛТИАЗОЛА

Алкилированием 2-фениламино-4-метилтиазола замещенными фенацилбромидами синтезированы гидробромиды 2-фенилимино-3-(*n*-R-фенацил)-4-метилтиазолов. Показано, что в зависимости от условий циклизации последних могут быть получены бромиды 3-метил-6-арил-7-фенил- или 3-метил-5-ароил-6-алкил-7-фенилимидазо [2,1-*b*] тиазолия. Изучены спектральные характеристики синтезированных соединений.

Среди производных имидазо [2,1-*b*] тиазола найдены соединения, обладающие противовоспалительным [1—3], анальгетическим [4], гипогликемическим [5], антигистаминным [6], а также иммуностимулирующим действием [7]. Один из основных методов синтеза производных данной гетероциклической системы основан на взаимодействии 2-аминотиазолов с различными галогенкетонами [6, 8, 9].

В продолжение исследований [10] по изучению свойств *N*-замещенных гетероциклических амидинов реакцией 2-фениламино-4-метилтиазола (I) с замещенными фенацилбромидами получены промежуточные соединения — гидробромиды 2-фенилимино-3-ациларил-4-метилтиазолинов (IIа—д), которые могут существовать в двух таутомерных формах А и Б [11].

Анализ данных ПМР и ИК спектров (см. табл. 1, 2) однозначно свидетельствует о существовании соединений IIа—д в открытой таутомерной форме А в отличие от четвертичных солей имидазо [1,2-*a*] пиридиния [10].

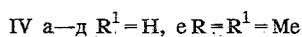
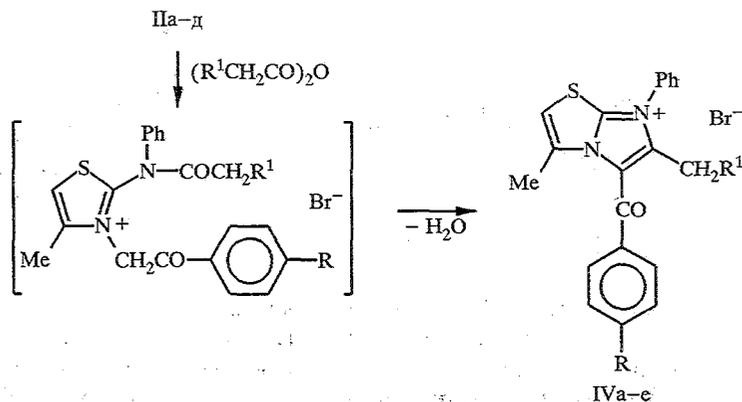


Действительно, в спектрах ПМР гидробромидов соединений IIа—д протоны метиленовой группы фенацильного заместителя проявляются в виде синглета в области 5,93...6,06 м. д., в то время как при реализации структуры Б можно было бы ожидать характерных сигналов АВ-системы вследствие наличия асимметричного центра. Более того, в ИК спектрах наблюдаются характерные полосы валентных колебаний группы СО в области 1680...1705 см⁻¹, что подтверждает структуру А.

Характеристики соединений Па—д, Шг, IVa—e

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		T _{пл.} °C	ИК спектр, см ⁻¹	Выход, %
		N	S			
Па	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ OS			143...144	1705, 1625	
Па·HBr	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ OS·HBr	<u>6.88</u> 7,20	<u>7.86</u> 8,23	198...199		40
Пб·HBr	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ OS·HBr	<u>6.59</u> 6,88	<u>7.53</u> 7,86	211...212		50
Пв·HBr	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ OS·HBr	<u>6.35</u> 6,61	<u>7.25</u> 7,56	214...215	1700, 1600	48
Пг·HBr	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ OS·HBr	<u>6.65</u> 6,95	<u>7.62</u> 7,94	215...216	1700, 1610	39
Пд·HBr	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂ S·HBr	<u>6.45</u> 6,68	<u>7.36</u> 7,64	201...202	1680, 1610	53
Шг	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₂ S	<u>6.95</u> 7,27	<u>7.94</u> 8,31	255...256	1618	60
IVa	C ₂₀ H ₁₇ BrN ₂ OS	<u>6.50</u> 6,78	<u>7.42</u> 7,75	289...290	1658, 1600	85
IVб	C ₂₀ H ₁₆ BrFN ₂ OS	<u>6.24</u> 6,50	<u>7.13</u> 7,42	253...254		89
IVв	C ₂₀ H ₁₆ BrClN ₂ OS	<u>6.02</u> 6,26	<u>6.87</u> 7,15	276...277	1660, 1590	80
IVг	C ₂₁ H ₁₉ BrN ₂ OS	<u>6.29</u> 6,56	<u>7.19</u> 7,49	274...275	1650, 1605	83
IVд	C ₂₁ H ₁₉ BrN ₂ O ₂ S	<u>6.07</u> 6,32	<u>6.94</u> 7,22	239...240	1650, 1610	80
IVe	C ₂₂ H ₂₁ BrN ₂ OS	<u>6.10</u> 6,35	<u>6.97</u> 7,26	242...243	1660, 1615	56

Изучена реакция циклизации соединений Па—д под действием различных водоотнимающих реагентов. Установлено, что при нагревании соединения Пг с 48% HBr или 100% HCOOH образуется соль Шг (идентичность образцов доказана приведенными в табл. 1, 2 данными ПМР и ИК спектров, а также отсутствием депрессии температуры плавления



Данные спектров ПМР соединений Па—д

Соединение	СН ₃	СН ₂ с	5-Н	Наром
Па	2,04 д*	5,48	5,95 к*	6,83...8,18 м
Па·НВг	2,22 с	6,04	6,86 с	7,39...8,16 м
Пб·НВг	2,23 с	6,06	6,88 с	7,39...8,23 м
Пв·НВг	2,20 д	6,03	6,86 с	7,75 д, 8,14 д, 7,38...7,58 м
Пг·НВг* ²	2,20 д	6,01	6,83 с	7,38 д, 8,03 д, 7,48 м
Пд·НВг* ²	2,19 д	5,93	6,78 с	7,17 д, 8,10 д, 7,24...7,56 м

* $J = 1,2$ Гц.*² Сигнал протонов R = Me имеет вид синглета при 2,43 (Пг·НВг, R = Me), 3,89 м. д. (Пд·НВг, R = OMe).

пробы смешения). Строение соли Пг как бромида 3-метил-6-(*n*-толил)-7-фенилимидазо [2,1-*b*]тиазолия подтверждено наличием в спектре ПМР синглетного сигнала протона в положении 5 при 8,81 м. д.

При обработке соединений Па—д уксусным или Пг пропионовым ангидридами выделены бромиды 3-метил-5-(*n*-R-бензоил)-6-алкил-7-фенилимидазо [2,1-*b*]тиазолия (IVa—e). Структура соединений IVa—e подтверждена данными ИК и ПМР спектров (см. табл. 1, 3). Так, в ИК спектрах наблюдаются характеристические полосы валентных колебаний группы СО в области 1650...1700 см⁻¹. В спектрах ПМР зарегистрированы синглетные сигналы протонов метильной группы в положении 6 в области 2,04...2,07 (IVa—д) или этильной группы при 0,74 (г, СН₃) и 2,49 м. д. (к, СН₂) (IVe).

Отмечено, что обработка соединений Па—д концентрированной уксусной кислотой не приводит к их циклизации, подобной описанной в работе [9].

Таблица 3

Данные спектров ПМР соединений Пг, IVa—e

Соединение	6-СН ₃ с	3-СН ₃	2-Н	Наром
Пг*	—	2,63 д	* ²	7,15 д, 7,25 д, 7,62 м, 8,79 с
IVa	2,04	2,42 с	7,64 с	7,68...8,13 м
IVб	2,05	2,42 д	* ²	7,42...8,23 м
IVв	2,06	2,43 с	7,64 с	7,74...8,16 м
IVг*	2,05	2,39 с	7,65 с	7,49 д, 8,04 д, 7,75...7,90 м
IVд*	2,07	2,38 с	7,62 к	7,19 д, 8,11 д, 7,71...7,83 м
IVe*	* ³	2,31 д	7,60 д	7,49 д, 8,03 д, 7,69...7,95 м

* Сигнал протонов R = Me имеет вид синглета при 2,31 (Пг, R = Me); 2,46 (IVг, R = Me); 3,92 (IVд, R = OMe); 2,46 м. д. (IVe, R = Me).

*² Сигнал перекрывается сигналами Наром.*³ 6-СН₂СН₃: 0,74 (г, СН₃), 2,49 м.д. (к, СН₂).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в таблетках КВг. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker-200 (200 МГц) в растворе ДМСО-D₆, внутренний стандарт ТМС.

Исходный 2-фениламино-4-метилтиазол получен по методике работы [11].

Гидробромиды 2-фенилимино-3-(*n*-R-фенацил)-4-метилтиазола (IIa—д•НВг). К раствору 1,9 г (0,01 моль) 2-фениламино-4-метилтиазола в 20 мл пропанола-2 добавляют 0,01 моль соответствующего замещенного фенацилбромидов, смесь кипятят 1 ч, растворитель упаривают в вакууме. Маслянистый остаток растирают с ацетоном, осадок продукта II•НВг отфильтровывают, кристаллизуют из смеси метанол—пропанол-2.

Бромид 3-метил-6-(*n*-толил)-7-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазолия (IIIг). А. Кипятят 10 ч 1,4 г гидробромида IIг в 10 мл 48% НВг, растворитель упаривают в вакууме, маслянистый осадок растирают с ацетоном, осадок бромида IIIг отфильтровывают. Выход 0,8 г. Кристаллизуют из пропанола-2.

Б. Кипятят 3 ч 2 г гидробромида IIг в 15 мл 100% НСООН, растворитель упаривают в вакууме, остаток обрабатывают, как в опыте А. Выход 1,4 г.

Бромиды 6-алкил-5-ароил-3-метил-7-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазолия (IVa—е). Кипятят 1 ч 0,01 моль соли IIa—д в 20 мл уксусного или пропионового IIг ангидрида, растворитель упаривают в вакууме, маслянистый остаток растирают с ацетоном, осадок бромида IV отфильтровывают. Кристаллизуют из пропанола-2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bender P. E., Hill D., Offen P. H., Razgaitis K., Lavanchy P., Stringer O. D., Sutton B. M., Griswold D. E., Di Martino M. // J. Med. Chem. — 1985. — Vol. 28. — P. 1169.
2. Abignente E., Arena F., De Caprariis P. // Farmaco. Ed. Sci. — 1976. — Vol. 31. — P. 880.
3. Abignente E., Arena F., De Caprariis P. // Farmaco. Ed. Sci. — 1979. — Vol. 34. — P. 417.
4. Sanfilippo P. J., Urbanski M., Press Y. B., Dubinsky B., Moore J. B. // J. Med. Chem. — 1988. — Vol. 31. — P. 2221.
5. Ger. Offen. 2,444,890 / Acheson R. M., Stubbs J. K., Baxter C. A. R., Kuhla D. E. // C. A. — 1975. — Vol. 83. — 79230.
6. Patra M., Mahapatra S. K., Dash B. // J. Indian Chem. Soc. — 1974. — Vol. 51. — P. 1031.
7. Noda Kanji, Nakagawa Akira, Migata Satoshi // Jpn. Kobai Tokkyo Koho. — 1979. — Vol. 12. — P. 393.
8. Куртов Г. П., Валовенко Ю. М., Курз В. А., Мачковская Е. Н., Бабичев Ф. С. // ДАН УССР. — 1989. — № 5. — С. 39.
9. Гринь Н. П., Красовский А. Н., Кочергин П. М. // ХГС. — 1972. — № 9. — С. 1271.
10. Демченко А. И., Чумаков В. А., Назаренко К. Г., Красовский А. Н., Пироженов В. В., Лозинский М. О. // ХГС. — 1995. — № 5. — С. 644.
11. Валтер К. Э. Кольчато-цепная изомерия в органической химии. — Рига: Зинатне, 1978. — 239 с.
12. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфилда. — М.: ИЛ, 1961. — Т. 5. — 457 с.