

На правах рукописи



ПАВЛОВА
Анастасия Сергеевна

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА
АМИНОПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛА

Специальность 02.00.03 – *Органическая химия*

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

– 3 ИЮН 2010

Москва – 2010

На правах рукописи

Павл

ПАВЛОВА
Анастасия Сергеевна

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА
АМИНОПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛА

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Москва – 2010

Работа выполнена на кафедре органической и биологической химии
Государственного образовательного учреждения высшего
профессионального образования «Тульский государственный педагогический
университет имени Л.Н. Толстого»

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Атрощенко Юрий Михайлович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
доктор химических наук, профессор

Кизим Николай Федорович
Орлов Владимир Юрьевич

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена»

Защита диссертации состоится «27» мая 2010 г. в «10» часов на заседании диссертационного совета Д 212.139.01 при Московском государственном текстильном университете имени А.Н. Косыгина по адресу: 119071, г. Москва, ул. Малая Калужская, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный текстильный университет им. А.Н. Косыгина».

Автореферат разослан «26» апреля 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
профессор



Кильдеева Н.Р.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одним из современных направлений развития органической химии является поиск новых подходов к синтезу разнообразных соединений направленного физиологического действия. Комбинаторная химия раскрывает большие возможности для получения широкого спектра веществ с потенциальной биологической активностью, среди которых особое место занимают гетероциклические амины. Аминогруппа легко трансформируется в сульфамидную, карбамидную, карбдиамидную и другие группы, обладающие фармакофорными свойствами, что обеспечивает перспективность различных направлений ее модификации.

Соединения, содержащие тиазольный фрагмент, широко известны как биологически активные вещества. Так, тиазольный цикл входит в состав пенициллинов, витамина В₁, фермента карбоксилазы, сульфамидного препарата – сульфатиазола, обладающего сильным бактерицидным действием; бензотиазол является структурным аналогом амиказола – противогрибкового средства. Многие производные 2-аминотиазола используются в фармацевтической химии как препараты для лечения аллергии, повышенного кровяного давления, воспаления, шизофрении, бактериальных и ВИЧ инфекций. Аминотиазолы известны как лиганды рецепторов эстрогена и антагонисты рецептора аденозина, а также как фунгициды.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры органической и биологической химии ТГПУ им. Л.Н. Толстого, а также в рамках выполнения гранта РФФИ (№ 04-03-96701) и в рамках договоров о научно-исследовательской работе с ЗАО «Исследовательский Институт Химического Разнообразия», г. Химки, Московская обл. (2006-2008 гг.).

Цель работы. Разработка эффективных методов синтеза билдинг-блоков, содержащих тиазольный фрагмент, и создание на их основе амидных, карбдиамидных и сульфамидных комбинаторных библиотек, включающих большое число соединений, обладающих потенциальной биологической активностью.

Научная новизна и практическая значимость работы. Разработаны мультистадийные схемы синтеза ряда новых аминопроизводных конденсированных тиазолов: 5-[(R-фенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-аминов, 4-(6-R-бензо[d]тиазол-2-ил)фениламинов, 2-алкилмеркаптобензо[d]тиазол-6-аминов, 2-алкилсульфобензо[d]тиазол-6-аминов, N-(6-амино-4-R-бензо[d]тиазол-2-ил)сульфамидов.

Методами молекулярной спектроскопии (ЯМР ¹H, ¹³C, 2D) изучено строение полученных соединений. Квантово-химическими методами установлены факторы (зарядовый и орбитальный, кинетические, термодинамические), влияющие на регио- и стереоселективность исследуемых процессов, предложен их механизм. Оптимизированы условия синтеза целевых продуктов высокой степени чистоты.

Полученные методом параллельного жидкофазного синтеза комбинаторные библиотеки амидных, карбдиамидных и сульфамидных производных конденсированного тиазола-1,3 удовлетворяют потребностям высокопроизводительного скрининга органических соединений. В ходе работы синтезировано около 1000 новых соединений.

Установлена антимикробная активность ряда производных 5-[(R-фенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-аминов по отноше-

нию к граммотрицательным бактериям *Escherichia coli* и почвенной бактерии *Agrobacterium tumefaciens*.

Положения, выносимые на защиту:

- мультистадийные методы синтеза и функционализации аминопроизводных тиазола;
- доказательство строения и конформационных особенностей все синтезированных соединений;
- квантово-химическое моделирование реализуемых схем синтеза 5-[(R-фенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-аминов;
- бактериостатическая активность ряда синтезированных соединений.

Апробация работы. Результаты работы были доложены на Международном форуме молодых ученых «Актуальные проблемы современной науки» (Самара, 2007), XV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов – 2008» (Москва, 2008), XI Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Волгоград, 2008), XII Международной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии – 2008» (Волгоград, 2008), XXI Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2008), Межрегиональной научно-практической конференции «История и тенденции развития химической науки и образования. К юбилею Д.И. Менделеева» (Орехово-Зуево, 2009), а также на конференциях преподавателей, аспирантов и студентов ТГПУ им. Л.Н. Толстого 2006-2009 гг.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 работ: 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК, и 6 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, выводов, списка литературы и приложения. Первая глава (литературный обзор) представляет собой результат анализа опубликованных источников по методам синтеза бензотиазолов. Вторая и третья главы посвящены исследованию группы соединений, содержащих тиазольный фрагмент, конденсированный с пиперидиновым циклом и бензольным кольцом, соответственно. В четвертой главе представлены данные экспериментального и теоретического исследования биологической активности некоторых синтезированных веществ. Пятая глава представляет собой экспериментальную часть. Объем диссертационного исследования составляет 205 страниц. Работа содержит 17 таблиц, 93 схемы, 29 рисунков. Список литературы включает 151 наименование. Объем приложений состоит из 18 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

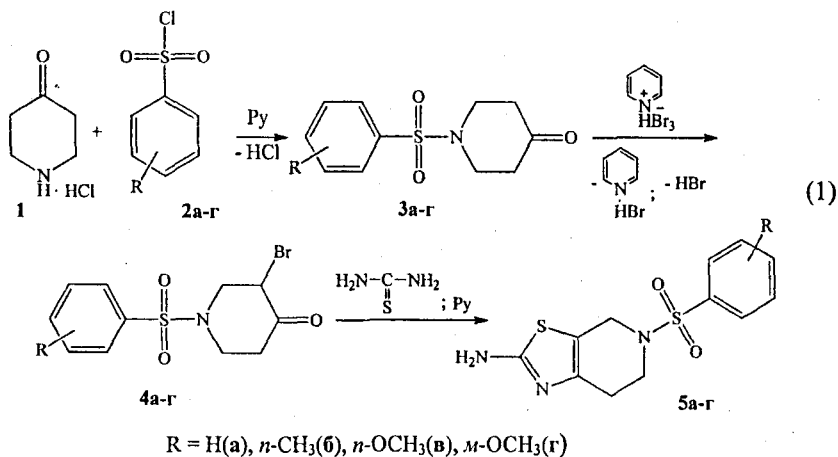
1. Синтез производных 5-[(R-фенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-аминов

В данном разделе представлена трехстадийная схема получения 5-[(R-фенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-аминов. Формирование тиазольного цикла на заключительной стадии осуществляли методом Ганча, используя

в качестве *S-C-N*-синтона тиомочевину. Синтезированные соединения были использованы в качестве билдинг-блока для получения комбинаторных библиотек амидов и мочевины на его основе.

1.1. Синтез 5-[(*R*-фенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидро- триазоло[5,4-*c*]пиридин-2-аминов

В качестве исходного соединения для получения целевых продуктов в предложенной методике использовался пиперидин-4-он (1), который путем последовательных превращений (сульфамидирования и бромирования) переводился в 3-бром-1-[(*R*-фенил)сульфонил]пиперидин-4-оны (4а-г). Последние вступали во взаимодействие с тиомочевинной (схема 1).



Сульфамидирование осуществляли соответствующими арилсульфохлоридами 2а-г в среде пиридина при температуре 110–115 °С в течение 1 часа. Полученные продукты 3а-г выделяли высаливанием насыщенным раствором хлорида натрия. Оценку полноты протекания реакции проводили методом ТСХ (элюент хлороформ:метанол=6:1). Об успешном сульфамидировании свидетельствуют слабополярные сигналы ароматических протонов при δ 7.60–7.80 м.д. в спектре ЯМР ¹H соединений 3.

В качестве мягкого и высокоселективного галогенирующего агента на второй стадии реакции использовали пиридиния бромид-пербромид. Процесс вели при 10 °С, так как при более высоких температурах наблюдалось образование значительных количеств побочных продуктов: при 60 °С превалировало тетрабромпроизводное, а при 25 °С – 3,5-дибромпроизводное.

В спектре ЯМР ¹H 3-бром-1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-она (3а) сигнал протона Н³, испытывающего парамагнитный сдвиг, представлен дублетом дублетов при δ 4.81 м.д. (³J 7.3 и 4.7 Гц). Сигнал одного из протонов Н² α -метиленовой группы также смещен в слабое поле (δ 3.82 м.д.) и наблюдается в виде дублета дублетов с КССВ ²J 13.3, ³J 4.7, ⁴J 1.5 Гц. Сигналы остальных протонов пиперидинового кольца не разрешаются и образуют мультиплеты в области δ 3.45–2.60 м.д.

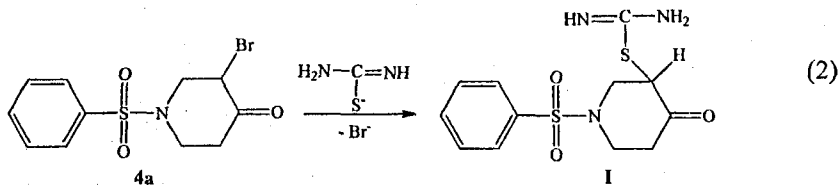
Для интерпретации спектра ЯМР необходимо было оценить стереохимию атома брома в исследуемом соединении, для чего была проведена оптимизация геометрии всех возможных конформаций 3-бром-1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-она полуэмпирическим методом РМЗ. Однако незначительная разница между теплотами образования конформаций (менее 1%) не позволяет сделать однозначный выбор в пользу той или иной структуры. В связи с этим нами был дополнительно произведен расчет величин торсионных углов $\text{H}^2\text{C}^2\text{C}^3\text{H}^3$ ϕ и вицинальных констант 3J по уравнению Карплуса-Ботнера-Бая. Анализ результатов показал, что значения теоретических (3J 4.46 Гц и 6.12 Гц) и экспериментальных (3J 4.7 Гц и 7.3 Гц) констант хорошо совпадают для конформации 3*S*-бром-1*R*-(фенилсульфонил)пиперидин-4-она, в которой бром находится в аксиальной, а фенилсульфонильная группа – в экваториальной ориентации.

На последней стадии формирование тиазольного цикла осуществляли, обрабатывая соединения 4а-г пятикратным избытком тиомочевины при температуре 115 °С в течение 3 часов (схема 1). Осадки, образовавшиеся в ходе высаливания, отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из пропанола-2.

1.2. Квантово-химическое моделирование реакции образования 5-[(*R*-фенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-*c*]пиридин-2-аминов

Для обоснования стерео- и региоселективности процесса циклизации с образованием 5-[(*R*-фенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-*c*]пиридин-2-аминов (5а-в) было проведено квантово-химическое исследование методом РМЗ.

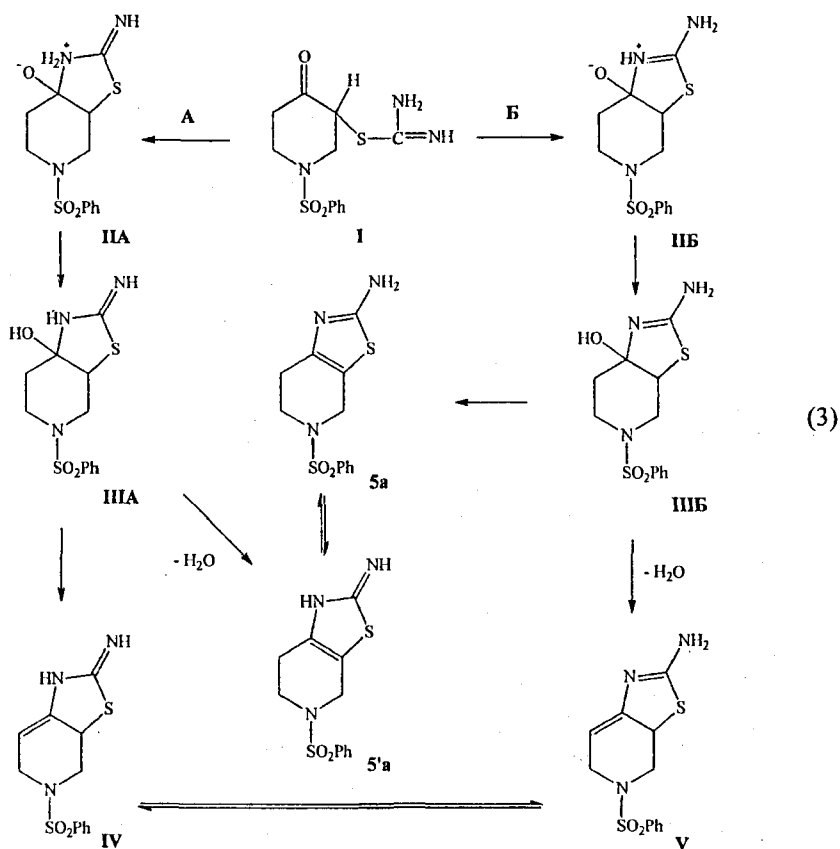
Представляется наиболее вероятным, что первая стадия процесса взаимодействия тиомочевины с α -галогенкетонем 4а заключается в нуклеофильном замещении галогена с образованием связи углерод-серы, за счет выделения молекулы бромоводорода (схема 2).



Вторая стадия – нуклеофильное присоединение фрагмента тиомочевины к оксогруппе соединения I – протекает через образование биполярного иона (IIА или IIБ) и приводит к неустойчивому *гем*-аминоспирту (IIIА или IIIБ), который подвергается дегидратации в целевой продукт 5а (схема 3).

В промежуточной структуре I имеется два атома азота: иминный (NH) и аминный (NH₂). По результатам квантово-химических расчетов величина отрицательного заряда на атоме азота иминной группы больше ($q_{\text{NH}} = -0.164$, $q_{\text{NH}_2} = 0.047$), следовательно, зарядовый фактор обуславливает протекание процесса циклизации по пути Б, представленному на схеме 3. Расчет энергий активаций методом синхронного транзита всех интермедиатов реакции циклизации также показал, что атака иминного азота предпочтительнее, так как энергия активации образования структуры IIБ равна 0.16 кДж/моль, а для структуры IIА составляет 30.22 кДж/моль.

Переход цвиттер-иона **IIБ** в интермедиат **IIIБ** сопровождается преодолением активационного барьера в 13.42 кДж/моль. И, наконец, на стадии дегидратации, энергия активации образования целевого продукта **5a** равна 36.48 кДж/моль, тогда как для изомерного продукта **V** составляет 377.26 кДж/моль.

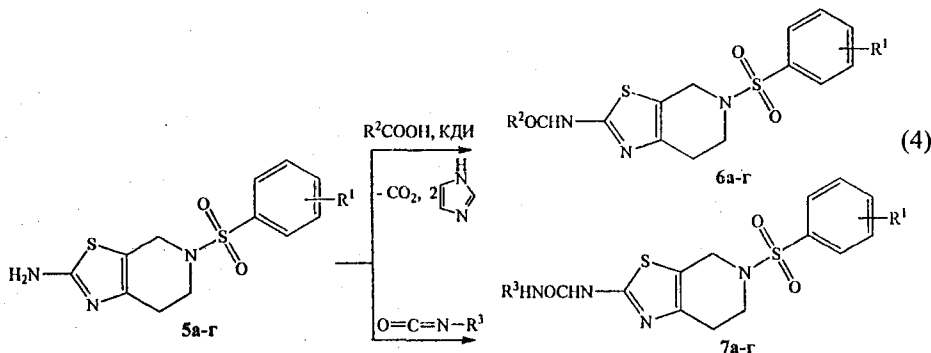


1.3. Синтез комбинаторных библиотек амидов и мочевины на основе 5-[(R-фенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[5,4-c]пиридин-2-аминов

В задачу следующего этапа исследования входило получение комбинаторных библиотек амидов (**6**) и карбидамидов (**7**) на основе билдинг-блока **5** (схема 4). Синтезу веществ предшествовало генерирование виртуальной базы и дескрипторный анализ фармакологически значимых свойств соединений по правилу Липински (MW , $\log P$, $RotB$, $H_a + H_d$).

Синтез амидов **6a-g** осуществляли в две стадии (схема 4). На первом этапе активировали карбоксильную группу кислоты взаимодействием с 1,1'- N,N' -карбонилдиимидазолом (КДИ) в течение 1 часа, в результате чего получали имидазолид. Затем в реакционную смесь добавляли раствор амина **5** в ДМФА для переамидирования образовавшегося на первой стадии интермедиата. Реакцию проводи-

ли при 70–80 °С в течение 6–8 часов при постоянном перемешивании. В случае избытка амина может протекать побочная реакция образования симметричных карбдиамидов, поэтому оптимальным является следующее мольное соотношение реагентов: $n(\text{кислоты}):n(\text{КДИ}):n(\text{амин}) = 1.4:1.4:1.0$.



$R^1 = \text{H}(\text{а}), n\text{-CH}_3(\text{б}), n\text{-OCH}_3(\text{в}), m\text{-OCH}_3(\text{г}); R^2, R^3 = \text{Alkyl, Aryl, Heteroaryl}$ и др.

По окончании реакции смесь выливали в воду с добавлением 10%-ного раствора аммиака. Образующиеся осадки отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из пропанола-2 с добавлением небольшого количества ДМФА. Выход амидов общей формулой 6 составил 53–82%. Общее число синтезированных веществ – 190.

Комбинаторную библиотеку мочевины 7а-г получали взаимодействием небольшого избытка исходного билдинг-блока 5а-г с соответствующими изоцианатами в ДМФА при температуре 60–70 °С в течение 5–6 часов при постоянном перемешивании. Избыток амина предотвращает протекание побочной реакции образования симметричного карбдиамида. Мочевины выделяли в виде осадков дистиллированной водой с добавлением 10–15%-ной соляной кислоты. Отфильтрованные осадки перекристаллизовывали из пропанола-2 с добавлением ДМФА. Выход целевых продуктов составил 45–71%. Комбинаторная библиотека включала 105 новых соединений.

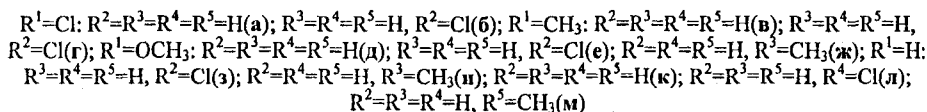
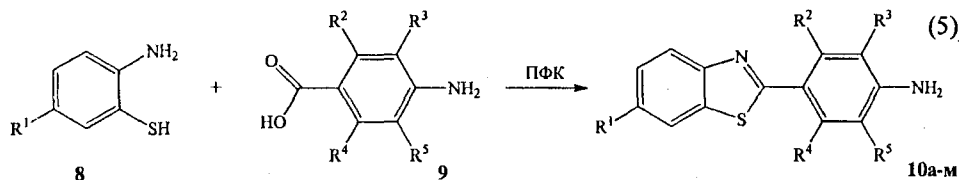
2. Синтез тиазолов, конденсированных с бензольным фрагментом

В данной части работы реализованы два различных подхода к синтезу бензотиазольного цикла, а именно: конденсация *o*-аминотиофенола с карбоновой кислотой и циклизация анилина с роданидом аммония в присутствии брома в качестве окислителя. Кроме того, изучена химическая модификация 2-меркаптобензотиазола с целью получения темплейтов для дальнейшего комбинаторного синтеза.

2.1. Синтез комбинаторных библиотек сульфамидов и карбдиамидов на основе 4-(6-*R*-бензо[*d*]тиазол-2-ил)фениламинов

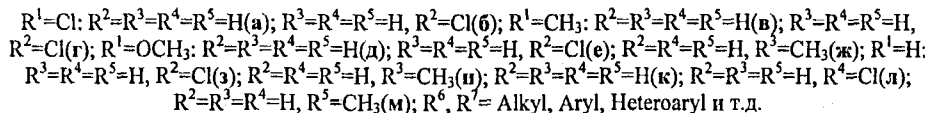
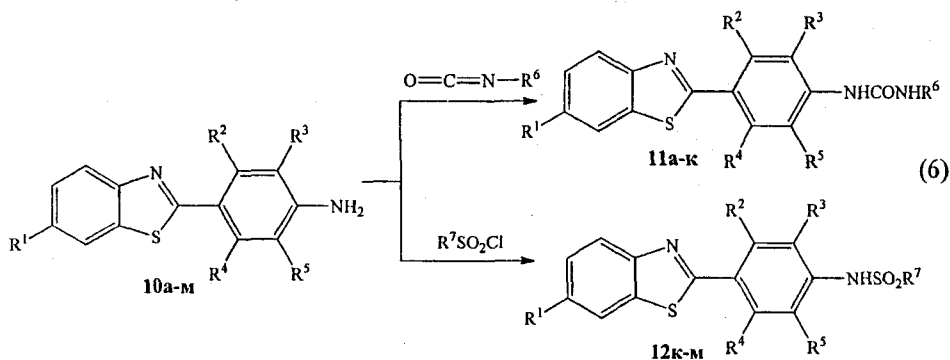
В основу синтеза целевого билдинг-блока положена конденсация *o*-аминотиофенола с карбоксильной компонентой. Реакцию 4-*R*-*o*-аминотиофенолов (8) с замещенными *n*-аминобензойными кислотами (9) осуществляли в присутствии 10-

кратного избытка полифосфорной кислоты (ПФК) в инертной среде азота при температуре 160–170 °С и постоянном перемешивании в течение 2–3 часов (схема 5).



По окончании взаимодействия (контроль по ТСХ, элюент хлороформ:метанол=6:1) реакционную смесь охлаждали и выливали в 10%-ный раствор карбоната натрия. Полученную массу перемешивали до прекращения выделения газа, отфильтровывали и промывали дистиллированной водой. Целевые продукты очищали перекристаллизацией из пропанола-2. Выход бензотиазолов **10 а-м** составил 50–80%.

Синтез карбдиамидов (**11**) и сульфамидов (**12**) на основе полученного билдинг-блока проводили с использованием разнообразных алифатических, циклоалифатических, ароматических и гетероциклических изоцианатов и сульфохлоридов в соответствии со схемой 6.



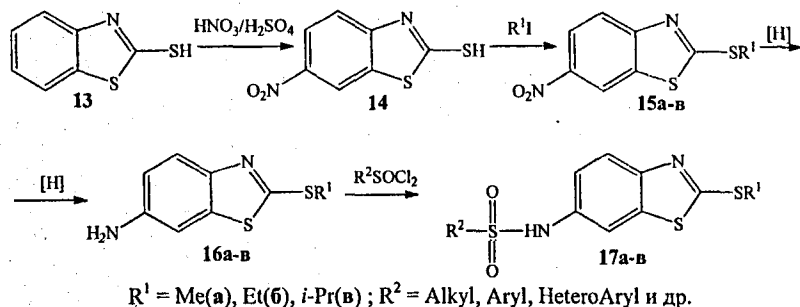
Для получения комбинаторной библиотеки карбдиамидов **11 к** раствору 0.55 ммоль исходного амина **10** в 2 мл ДМФА добавляли 0.5 ммоль соответствующего изоцианата. Реакционную массу выдерживали при постоянном перемешивании и температуре 60–70 °С в течение 5–6 часов. Выпавшие после добавления дистилли-

рованной воды осадки целевых продуктов промывали разбавленной соляной кислотой, отфильтровывали и перекристаллизовывали из раствора пропанола-2 с добавлением ДМФА. В ходе эксперимента было получено с выходами 49-63% и описано с использованием метода ЯМР ^1H спектроскопии 110 соединений.

Синтез комбинаторной библиотеки сульфамидов **12** осуществляли взаимодействием исходного амина **10** с небольшим избытком сульфохлорида в среде пиридина, используемого в качестве основания для связывания образующейся в ходе реакции соляной кислоты. Реакционную смесь выдерживали при температуре 50–60 °С в течение 4–5 часов на магнитной мешалке. Выделение целевых продуктов проводили дистиллированной водой с добавлением 10-15%-ной соляной кислоты. Офильтрованные осадки перекристаллизовывали из водного раствора ДМФА. Комбинаторная библиотека сульфамидов включала 360 соединений, полученных с выходом 47-82%.

2.2. Синтез сульфамидных производных 2-алкилмеркаптобензо[d]тиазол-6-аминов

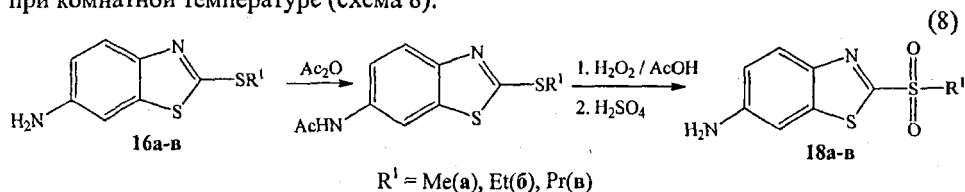
Методика синтеза 2-(R-тио)бензо[d]тиазол-6-аминов включает 3 стадии и основана на химической модификации 2-меркаптобензотиазола (**13**) (схема 7). На первой стадии 2-меркаптобензотиазол (**13**) нитровали нитрующей смесью. Следует отметить, что проведение реакции при температуре 10–20 °С позволило с высокой селективностью (выход 95%) получить продукт 6-нитрозамещения. В дальнейшем нитро-2-меркаптобензотиазол (**14**) алкилировали соответствующими алкилиодидами. Продукты алкилирования **15a-в** восстанавливали в среде Fe/HCl/DMFA/H₂O при температуре 95–100 °С. Целевые 2-алкилмеркаптобензо[d]тиазол-6-амины (**16a-в**) были получены с суммарным выходом 50–60%.



Синтез комбинаторной библиотеки сульфамидов, включающей 120 новых соединений, осуществляли взаимодействием соответствующих сульфохлоридов с (R-тио)бензо[d]тиазол-6-аминами (**16a-в**) в пиридине при температуре 50 °С в течение 3–4 часов. Полученные сульфамиды **17a-в** выделяли водой и промывали разбавленной соляной кислотой. Офильтрованные осадки высушивали и перекристаллизовывали из пропанола-2. Выход целевых продуктов составил 55–75%.

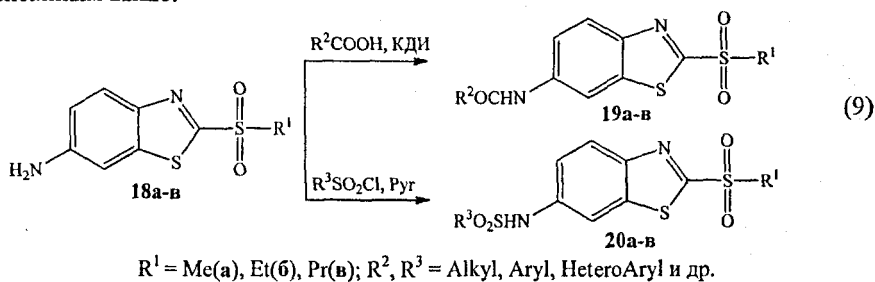
2.3. Синтез амидных и сульфамидных производных 2-алкил-сульфобензо[*d*]тиазол-6-аминов

2-(*R*-Тио)бензо[*d*]тиазол-6-амины (**16а-в**), полученные по схеме 7, ацилировали, а затем окисляли 30%-ным раствором пероксида водорода в уксусной кислоте при комнатной температуре (схема 8):



Суммарный выход 2-алкилсульфобензо[*d*]тиазол-6-аминов (**18а-в**) после деацилирования серной кислотой составил 70-75%.

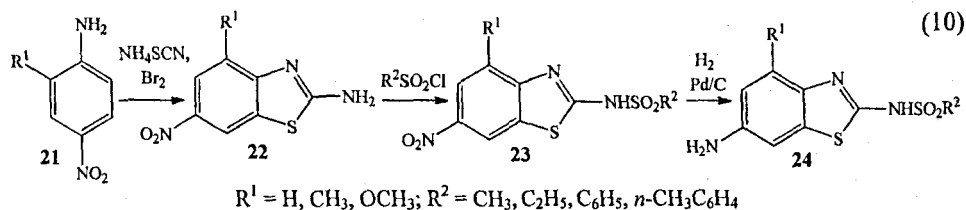
Модификацию аминогруппы аминобензотиазолов **18а-в** осуществляли путем жидкофазного параллельного комбинаторного синтеза согласно схеме 9 по методикам, описанным выше:



Комбинаторная библиотека амидов **19**, синтезированная с выходом 50–70%, включает 150 соединений. Общее число полученных сульфамидных производных **20** составляет 130, выход целевых продуктов – 60–80%.

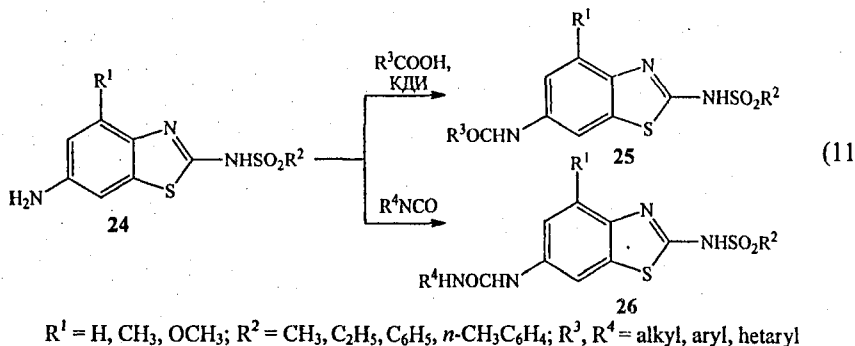
2.4. Синтез комбинаторных библиотек амидов и мочевины на основе 2-сульфамидных производных 4-*R*-бензо[*d*]тиазол-2,6-диамина

В основу получения 2-*N*-сульфамидных производных 4-*R*-бензо[*d*]тиазол-2,6-диамина (**24**) положен трехстадийный метод синтеза, на первой стадии которого осуществлялась циклизация 2-*R*-4-нитроанилинов (**21**) и роданида аммония под действием брома в уксусной кислоте при температуре 20-25 °С (схема 10):



Полученные с выходом 40-45% 4-R-2-амино-6-нитробензо[*d*]тиазолы (22) обрабатывали при температуре 80-90 °С в присутствии пиридина сульфохлоридами различного строения при постоянном перемешивании в течение 3-4 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой и при подкислении концентрированной соляной кислотой выделяли соответствующие сульфамиды 23. Продукты дополнительно очищали перекристаллизацией из водного ДМФА в присутствии активированного угля. Выход *N*-(4-метил-6-нитробензо[*d*]тиазол-2-ил)сульфамидов (23) составил 60-65%. Восстановление нитрогруппы соединений 23 проводили на палладиевом катализаторе в растворе ДМФА. Выход целевых продуктов 24 составил 6-75%.

Комбинаторная стадия включала два направления синтеза: синтез амидов и мочевины на основе 2-сульфамидных производных 4-R-бензо[*d*]тиазол-2,6-диамина (23 по схеме 11:



Синтез замещенных амидов общей формулы 25 и мочевины 26 осуществляли по вышеописанным методикам. Комбинаторная библиотека амидных производных общей формулой 25 включала 130 соединений, полученных с выходом 55-75%. Выход мочевины общей формулой 26 составил 45-65%, число впервые синтезированных соединений – 91. Строение целевых продуктов подтверждено методами ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии.

Для более надежного доказательства отнесения сигналов в спектрах ЯМР были записаны 2D спектры гетероядерной корреляции (*HMQC*, *HMBC*) *N*-{6-[3-(метоксипропил)уреидо]бензотиазол-2-ил}метансульфамида (рис.). Отправной точкой для расшифровки спектров может быть сигнал атома углерода карбонильной группы при δ_C 155.09 м.д., для которого не наблюдается корреляционных пиков в спектре гетероядерной C-N корреляции *HMQC*, но обнаруживаются сильные корреляционные пики ²J_{CH} с протонами NH-Alk и NH-Het (δ 6.05, 8.45 м.д.), а также наблюдается константа ³J_{CH} C=O/CH₂^α за счет взаимодействия через три связи.

Различить сигналы двух NH-протонов дизамещенной мочевины помогает наличие корреляционных пиков в спектре *HMQC*, соответствующих прямым константам ²J_{CH} C^α/NCH₂^α, C^β/CH₂^β, C^γ/NCH₂^γ и сигналами атомов углерода при δ_C 69.67, 36.4, 29.63 м.д. Отнесение сигналов при δ 7.81 (д, ⁴J 2.0 Гц), 7.28 (д.д., ³J 8.8, ⁴J 2.0 Гц), 7.15 (д, ³J 8.8 Гц) к атомам водорода H⁷, H⁵ и H⁴ аннелированного бензольного ко

ца подтверждается наличием прямых констант $^2J_{CH}$ с сигналами атомов углерода при δ_C 111.10, 117.51 и 112.54 м.д.

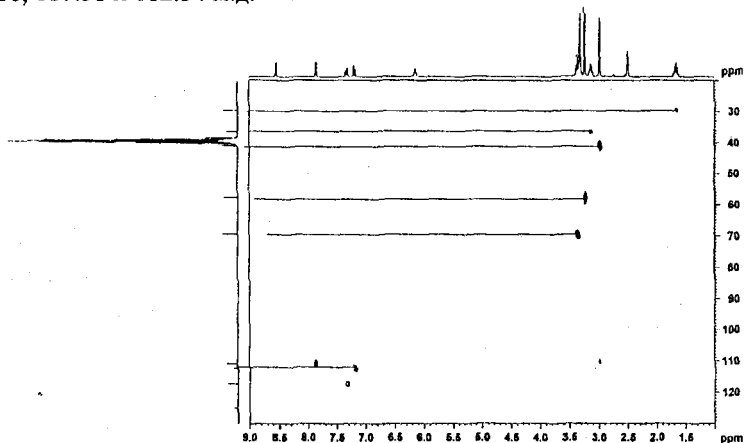
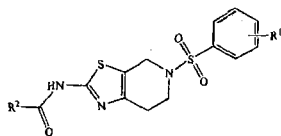


Рис. Двумерный спектр гетероядерной корреляции НМРС *N*-(6-[3-(3-метоксипропил)уреидо]бензотиазол-2-ил)метансульфида

Таблица

Бактериостатическая активность карбамидов (6) и карбдиамидов (7) 5-[(*R*-фенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-*c*]тиридин-2-аминов



R ¹	R ²	МПК, мкг/мл		R ¹	R ²	МПК, мкг/мл	
		<i>E. coli</i>	<i>A. tumefaciens</i>			<i>E. coli</i>	<i>A. tumefaciens</i>
<i>n</i> -OCH ₃		100	100	<i>m</i> -OCH ₃		75	75
<i>n</i> -OCH ₃		110	125	<i>m</i> -OCH ₃		90	100
<i>n</i> -OCH ₃		125	125	<i>m</i> -OCH ₃		100	150
<i>n</i> -OCH ₃		125	130	<i>m</i> -OCH ₃		150	150
<i>n</i> -OCH ₃		115	115	<i>m</i> -OCH ₃		150	150
Этакридина лактат		2000	-	Фурацилин		125	-

3. Исследование биологической активности амидных и карбдиамидных производных 5-[(R-фенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-тиазоло[5,4-с]пиридин-2-аминов

Противомикробную активность некоторых синтезированных амидов и мочеизучали по отношению к эталонным штаммам кишечной палочки *Escherichia coli* M₁₇ и почвенной бактерии *Agrobacterium tumefaciens*. За действующую дозу при мали минимальную подавляющую концентрацию (МПК) соединений – максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития бактериальных культур.

Полученные результаты (табл.) показали, что по силе действия и исследуемые соединения соизмеримы с фурацилином и значительно превосходят препарат сравнения – этакридина лактат, нашедший широкое применение в качестве наружного профилактического и лечебного антисептического средства в хирургии гинекологии, урологии, офтальмологии, дерматологии, отоларингологии.

Значительная часть амидных, карбдиамидных и сульфамидных производных конденсированных тиазолов-1,3 были переданы для доклинических испытаний антипролиферативную активность (ингибирование киназ) в Исследовательский институт химического разнообразия.

ВЫВОДЫ

1. Предложен трехстадийный метод синтеза 5-[(R-фенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-тиазоло[5,4-с]пиридин-2-аминов исходя из пиперидин-4-она и арилсульфохлоридов. Показано, что бромирование 1-[(R-фенил)сульфонил]пиперидин-4-она пиридиний бромид-пербромидом при 10 °C идет селективно с образованием монобромпроизводного, конденсацией которого с тиомочвиной получены целевые продукты.
2. Конденсацией 4-R-о-аминотиофенолов с замещенными п-аминобензойными кислотами получен ряд новых 4-(6-R-бензо[d]тиазол-2-ил)фениламинов.
3. Разработана препаративная методика синтеза 2-алкилмеркаптобензо[d]тиазол-аминов, основанная на региоселективном нитровании 2-меркаптобензотиазола (выход 6-нитроизомера составил 85%), алкилировании и восстановлении 6-нитро-2-меркаптотиазола. Окислением алкилтиогруппы пероксидом водорода получены 2-алкилсульфобензо[d]тиазол-6-амины.
4. Взаимодействием 2-замещенных 4-нитроанилинов с роданидом аммония под действием брома синтезированы 4-R-2-амино-6-нитробензо[d]тиазолы, из которых в результате сульфамидирования и восстановления получены N-(6-амино-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)сульфамиды.
5. Разработаны эффективные методики синтеза амидных, карбдиамидных и сульфамидных производных модификацией аминогруппы синтезированных аминокислотных производных тиазола-1,3. Методом параллельного жидкофазного комбинаторного синтеза получено большое число новых соединений, перспективных для высокопроизводительного скрининга.
6. Проведено квантово-химическое моделирование реакции синтеза 5-[(R-фенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-тиазоло[5,4-с]пиридин-2-аминов по

эмпирическими методами РМЗ и АМ1. Предложен механизм реакции циклизации 3-бром-1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-она с тиомочевинной, заключающийся в присоединении нуклеофила к карбонильному соединению через образование неустойчивого гем-аминоспирта, который затем подвергается дегидратации в конечный целевой продукт.

7. Исследована антимикробная активность ряда производных 5-[(R-фенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидропиримидин-2-аминов по отношению к грамотрицательным бактериям *Escherichia coli* и почвенной бактерии *Agrobacterium tumefaciens*. Все исследуемые вещества значительно превосходят по силе действия препарат сравнения – этакридина лактат и сопоставимы с фурацилином.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Атрощенко Ю.М., Бойкова О.И., Ващекина Л.П., Кобраков К.И., Павлова А.С., Титов М.А., Шахкельдян И.В., Шумский А.Н., Щельцын В.К., Якунина И.Е. Синтез комбинаторных библиотек амидов и мочевины на основе 2-сульфамидных производных 4-R-бензо[*d*]тиазол-2,6-диамина // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. 2008. Т. 51, вып. 6. С. 48-52.
2. Атрощенко Ю.М., Павлова А.С., Шахкельдян И.В., Шумский А.Н., Якунина И.Е. Создание комбинаторной библиотеки амидов на основе 2-амино-5-(1-R-фенилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидропиримидин-2-аминов // Известия ТулГУ. Естественные науки. Тула, 2009. Вып. 2. С. 220-228.
3. Атрощенко Ю.М., Кобраков К.И., Павлова А.С., Шахкельдян И.В., Шумский А.Н., Якунина И.Е. Синтез и биоактивность новых амидов и мочевины на основе 2-амино-5-(1-R-фенилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидропиримидин-2-аминов // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. 2010. Т. 53, вып. 1. С. 6-9.

Публикации в других изданиях:

4. Павлова А.С., Якунина И.Е., Шукин А.Н., Шахкельдян И.В., Гладышева А.Ю., Атрощенко Ю.М. Синтез 2-амино-5-(1-фенилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидропиримидин-2-аминов // Тр. 3-го Международного форума молодых ученых «Актуальные проблемы современной науки». СамГТУ. Самара, 2007. Естественные науки. Ч. 8. С. 52-56.
5. Павлова А.С., Якунина И.Е., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В., Щельцын В.К., Ващекина Л.П., Нестерова Ю.Н. Модификация аминогруппы в 4-(бензотиазол-2-ил)фениламин методами комбинаторного синтеза // Материалы докладов XV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов – 2008». Секция Химия. Москва, 2008. С. 494.
6. Павлова А.С., Якунина И.Е., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В., Шукин А.Н. Исследование бактериостатических свойств карбамидных производных 2-амино-5-арилсульфонил-4,5,6,7-тетрагидропиримидин-2-аминов // Тезисы докладов XI Международной научно-технической конференции «Перспективы развития хи-

- мии и практического применения алициклических соединений». Волгоград, 2008. С. 224.
7. Павлова А.С., Якунина И.Е., Шукин А.Н., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Синтез и виртуальный скрининг комбинаторных библиотек амидов, содержащих 4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[5,4-с]пиридиновый фрагмент // Тезисы докладов 3-й Международной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии – 2008». Волгоград: ВолгГТУ, 2008. С. 158.
 8. Павлова А.С., Щельцын В.К., Вашкина Л.П., Якунина И.Е., Шахкельдян И.В., Шумский А.Н., Субботин В.А., Никишина М.Б., Атрощенко Ю.М. Синтез сульфамидов на основе 2-алкилмеркаптобензо[d]тиазол-6-амин // Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии: Материалы XXI Международной научно-технической конференции «Реактив – 2008». Т. 1. Уфа: «Реактив» 2008. С. 19-20.
 9. Павлова А.С., Якунина И.Е., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Создание комбинаторной библиотеки амидов на основе 2-алкилсульфобензо[d]тиазол-6-амин методом жидкофазного параллельного синтеза // Сборник тезисов Международной научно-практической конференции «История и тенденции развития химической науки и образования. К юбилею Д.И. Менделеева». Орехово-Зуевский район, 2009. С. 68.