

Харківський державний університет

На правах рукопису

ЧУМАКОВ ВОЛОДИМИР АНАТОЛІЙОВИЧ



**S- і N- ЗАМІЩЕНІ ІМІДАЗОЛУ ТА ТІАЗОЛУ
З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ГРУПАМИ ПРИ ГЕТЕРОАТОМІ
АБО В БІЧНОМУ ЛАНЦЮЗІ**

02.00.03. – органічна хімія

Автореферат

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук**

Харків – 1997



Дисертація є рукописом

Робота виконана в Чернігівському технологічному інституті

НАУКОВІ КЕРІВНИКИ – доктор фармацевтичних наук, професор
КРАСОВСЬКИЙ Олександр Миколайович

кандидат хімічних наук, доцент
ДЕМЧЕНКО Анатолій Михайлович

ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ – доктор хімічних наук, доцент
ДЕСЕНКО Сергій Михайлович
(ХДУ, м. Харків)

кандидат хімічних наук, с.н.с.
ЛІПСОН Вікторія Вікторівна
(Укр. НДІ фармакотерапії ендокрин-
них захворювань, м. Харків)

ПРОВІДНА УСТАНОВА – Інститут органічної хімії НАН
України, м. Київ

Захист відбудеться "4" квітня 1997 р. о 14⁰⁰ год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 02.02.14 при Харківському державному університеті (Україна, 310077, м. Харків, пл. Свободи, 4, ауд. 7-80).

З дисертацією можна ознайомитися у Центральній науковій бібліотеці Харківського державного університету.

Автореферат розіслано "19" лютого 1997 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат хімічних наук, доцент

Л.О.Слета

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ.

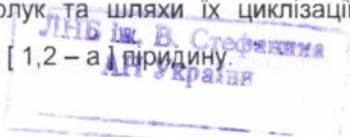
Актуальність і ступінь дослідження теми дисертації. Одним із перспективних напрямків у пошуку біологічно активних речовин та інгібіторів кислотної корозії металів, який розвивається особливо інтенсивно в останні роки, є синтез нових похідних імідазолу і тіазолу, а також конденсованих систем з загальним атомом азоту. Відома велика кількість препаратів, одним із фрагментів молекули яких є імідазольне або тіазольне ядро (мерказоліл, метронідазол, дибазол, омепразол, левамізол та інш.).

Природно, що синтез нових похідних імідазолін – 2 – тіону, 2 – амінотіазолу та конденсованих імідазо – тіазольних систем, які проявили б яскраво виражену хіміотерапевтичну дію на фоні незначної токсичності та високу захисну дію проти корозії металів, збагачує теоретичні основи хімії гетероциклічних сполук, а їх результати знаходять практичне застосування у медицині та інших галузях народного господарства.

Мета роботи. Метою цього дослідження є синтез ароматичних похідних імідазолін – 2 – тіону, імідазо [2,1 – b] тіазолу і імідазо [1,2 – a] піридину, вивчення їх будови, фізико – хімічних, біологічних та інгібіторних властивостей та пошук перспективних сполук для практичного застосування.

Задачі дослідження.

1. Розробка препаративних методів синтезу важкодоступних 1,4 – диарилімідазолін – 2 – тіонів, вивчення їх реакційної здатності, а також синтез нових S – заміщених бензімідазолін – 2 – тіону.
2. Вивчення (дослідження) реакційної здатності похідних 2 – амінотіазолу з різними замісниками у положеннях 2 і 4 молекули, а також 2 – амінопіридину з α – галогенкетонами, встановлення наявності таутомерних перетворень інтермедіальних сполук та шляхи їх циклізації у похідні імідазо [2,1 – b] тіазолу та імідазо [1,2 – a] піридину.



3. Здійснення біологічного скринінгу і виявлення інгібіруючих властивостей синтезованих сполук з метою встановлення залежності "структура – дія".

Наукова новизна, теоретична і практична цінність результатів дослідження.

У відповідності з поставленою метою одержано ряд нових 1,4 – диарилімідазолін – 2 – тіонів і їх S – заміщених та S – заміщених бензімідазолін – 2 – тіону. Розроблено оптимальні умови синтезу N – арилзаміщених імідазо [2,1 – b] тіазолу і N – бензилзаміщених імідазо [1,2 – a] піридину. Знайдено і вивчено явище кільцево – ланцюгової таутомерії, при цьому встановлено, що якщо у кільцево – ланцюговій рівновазі для гідробромідів 2 – феніліміно – 3 – ациларил – 4 – метилтіазолінів переважно є відкрита форма, то броміди 1 – (p – R – фенацил) – 2 – (p – метоксибензиламіно) – піридинію характеризуються циклічною таутомерною формою. Розроблено препаративні методи дегідратації цих інтермедіальних сполук у похідні імідазо [2,1 – b] тіазолу та імідазо [1,2 – a] піридину.

В результаті біологічних та антикорозійних випробувань виявлені речовини з високою фунгіцидною, фунгістатичною, бактерицидною та антимікробною активністю, а також сполуки, які інгібують кислотну корозію металів. Встановлено певний взаємозв'язок між хімічною будовою і біологічною активністю та антикорозійною дією, що дає можливість здійснювати подальший цілеспрямований синтез.

Публікації та апробація роботи.

З теми дисертації опубліковано 4 статті і тези п'яти доповідей на наукових конференціях, одна стаття депонована у ДНТБ України, 2 статті знаходяться у друці. Результати досліджень доповідались на XVII Українській конференції з органічної хімії (Харків, 1995) та науково –

практичній конференції, присвяченій 75 – річчю Українській фармацевтичній академії (Харків, 1996 г).

Автором виконана робота по синтезу та встановленню будови і фізико – хімічних властивостей речовин.

На захист виносяться:

1. Розроблені методи синтезу важкодоступних 1,4 – диарилімідазолін – 2 – тіонів і їх S – заміщених, нових S – заміщених бензімідазолін – 2 – тіону, N – арилзаміщених імідазо [2,1 – b] тіазолів і N – бензилзаміщених імідазо [1,2 – a] піридинів.

2. Встановлені закономірності таутомерних перетворень проміжних сполук і шляхи їх циклізації у похідні імідазо [2,1 – b] тіазолу і імідазо [1,2 – a] піридину.

3. Дані випробувань біологічної та антикорозійної активності синтезованих сполук і закономірності взаємозв'язку "структура – дія" у ряду похідних імідазолу.

Об'єм і структура дисертації.

Робота викладена на 162 сторінках машинписного тексту і складається із вступу, огляду літератури, який присвячено методам синтезу, властивостям, перетворенням і біологічній активності похідних імідазолу і тіазолу циклічних аналогів тіосечовини, обговорення одержаних результатів, експериментальної частини та списку літератури, який нараховує 172 найменування.

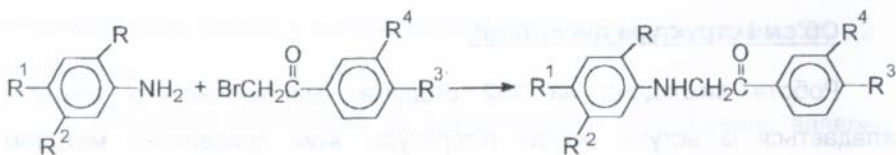
ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ.

1. Синтез, фізико – хімічні властивості і реакційна здатність імідазолін – 2 – тіонів.

Похідні імідазолу – циклічні аналоги тіосечовини – один із основних класів гетероциклічних сполук у пошуку нових біологічно активних речовин та інгібіторів кислотної корозії металів.

1.1. Синтез, властивості і перетворення N – ациларил – N – ариламінів.

Реакція N – ариламінів з α – галогенкетонами є надзвичайно перспективною і дозволяє одержувати різноманітні N – ациларил – N – ариламіни, які уявляють практичний інтерес для синтезу гетероциклічних речовин. Встановлено, що реакція (взаємодія) заміщених анілінів з α – галогенкетонами легко протікає у метанолі (етанолі, пропанолі-2) при температурі 18 – 20 °С протягом 20 – 24 годин (вихід 30 – 90%).



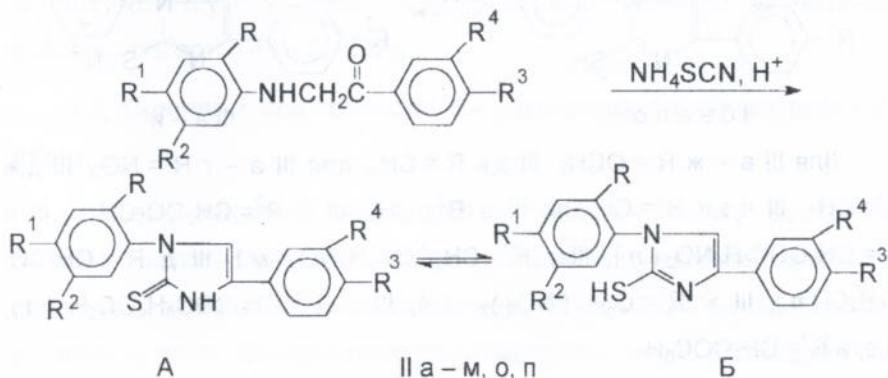
I a – т

R = H, Alk, OAlk ; R¹ = H, Alk, OAlk, NO₂ ; R² = H, Alk ; R³ = H, Alk, Hal, NO₂; R⁴ = H, NO₂.

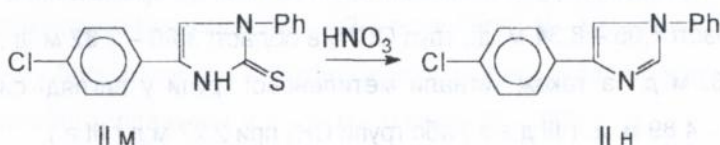
У ІЧ – спектрах сполук I a – т спостерігаються характеристичні смуги валентних коливань CO – груп у області 1696 – 1702 см⁻¹ і NH – груп у області 3232 – 3320 см⁻¹. У ПМР – спектрах зареєстровано сигнали протонів метиленової групи при 4,59 – 4,76 м.д. і ароматичних протонів в області 6,57 – 8,37 м.д.

Показано, що взаємодія N – ациларил – N – ариламінів з роданидом амонію (калію) у кислому середовищі при нагріванні їх водної суспензії, приводить до відповідних 1,4 – диарилімідазолін – 2 – тіонів (II а-м,о,п, вихід 50 – 95%).

У ІЧ – спектрах II а – м,о,п присутні характеристичні смуги поглинання NH – груп у області 3018 – 3024 cm^{-1} і відсутні смуги поглинання CO – груп, які характерні для вихідних N – ациларил – N – ариламінів. У ПМР – спектрах цих сполук крім сигналів ароматичних протонів у області 6,83 – 8,26 м.д., присутні сигнали протонів метинової групи у області 8,09 – 8,11 м.д. і NH – групи – 13,11 – 13,14 м.д. Дані ІЧ- та ПМР – спектроскопії вказують на те, що синтезовані сполуки як у твердому стані, так і у розчині мають структуру 1,4 – диарилімідазолін – 2 – тіонів (А).

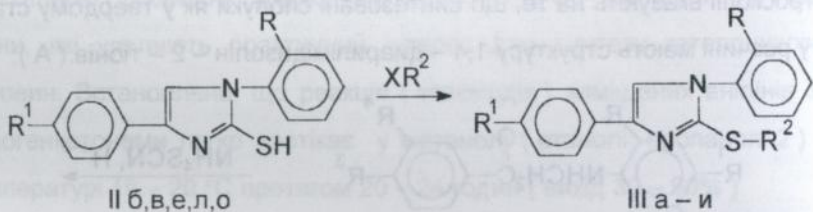


Обробка 1 – феніл – 4 – (п – хлорфеніл) – імідазолін – 2 – тіону (II м) 15%-ою HNO₃ (кип'ятіння 30 хвилин) приводить до 1 – феніл – 4 – (п – хлорфеніл) – імідазолу (II н).



Представляло інтерес дослідити реакції алкілювання у ряду 1,4-диарилімідазолін – 2 – тіонів. Як алкілюючі реагенти використано метил-йодид, 2,4 – динітрохлорбензол і деякі α – галогенкетони жирного і ароматичного ряду.

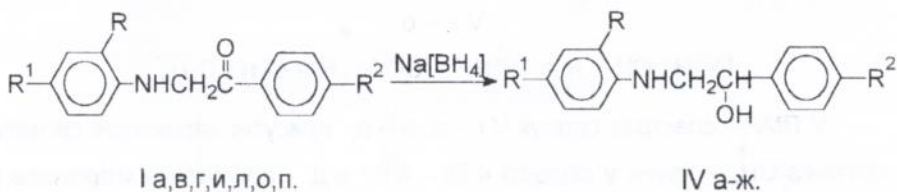
Встановлено, що взаємодія 1,4 – диарилімідазолін – 2 – тіонів з алкілюючими реагентами легко протікає у водно – спиртовому середовищі при наявності еквімолярної кількості лужного агенту або при кип'ятінні еквімолярної кількості 1,4 – диарилімідазолін – 2 – тіону з α – галогенкетонами у пропанолі-2 з утворенням S – заміщених 1,4 – диарил – 2 – R – тіоімідазолів (III а – и, вихід 62 – 92 %).



Для III а – ж R = OCH₃, III з, и R = CH₃; для III а – г R¹ = NO₂, III д, ж R¹ = CH₃, III е, з, и R¹ = Cl; для III а R² = CH₃, III б R² = CH₂CO(CH₃)₃, III в R² = CH₂COC₆H₄NO₂ (л), III г R² = CH₂COC₆H₄NO₂ (м), III д R² = CH₂CO-C₆H₄Cl (п), III ж R² = C₆H₃ (NO₂)₂ – 2,4, III з R² = CH₂COC₆H₄OC₂H₅ (п), III е, и R² = CH₂COC₆H₅.

В ІЧ – спектрах сполук (III б – е, з, и) присутні інтенсивні смуги поглинання CO – групи у області 1698 – 1720 см⁻¹, а також C=N – груп у області 1596 – 1602 см⁻¹. В спектрах ПМР сполук III а, д, е, з зареєстровані сигнали протонів метинової групи в області 8,09 – 8,17 м. д., ароматичних протонів в області 7,05 – 8,34 м. д., груп OCH₃ в області 3,80 – 3,82 м. д., CH₃ – 2,16 – 2,32 м. д., а також сигнали метиленої групи у вигляді синглету при 4,79 – 4,89 м. д. (III д, е, з) або групи CH₃ при 2,27 м.д (III а).

Вивчено реакцію відновлення N – ациларил – N – ариламинів бор-гідридом натрію у водноспиртовому середовищі. При цьому виділено N – β – оксифенетил – N – арилами́ни (IV а – ж, вихід 60 – 90 %).



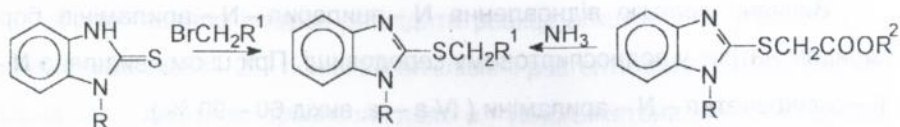
У ПМР – спектрах цих сполук зареєстровано мультиплети протонів метиленої групи у області 3,07 – 3,18 м.д., метинової групи у області 4,63 – 4,92 м.д., дублети протонів OH – групи у області 5,32 – 5,91 м.д., протони NH – групи у області 4,92 – 5,23 м.д. і сигнали ароматичних протонів у області 6,49 – 8,18 м.д.

1.2. Синтез і властивості S – заміщених бензімідазолін – 2 – тіону.

З метою вивчення пестицидної активності і пошуку ефективних інгібіторів кислотної корозії металів, а також встановлення залежності "структура – активність", синтезовано деякі S – заміщені бензімідазолін – 2 – тіону, а саме: 2 – ациларилтіобензімідазоли, аміді бензімідазоліл – 2 – тіоцтової кислоти і 2 – бензилтіобензімідазоли.

При обробці метилових (етилових) ефірів бензімідазоліл – 2 – тіоцтової кислоти водним розчином аміаку одержано аміді бензімідазоліл – 2 – тіоцтової кислоти (V а, и, вихід 75 – 80%).

Взаємодією бензімідазолін – 2 – тіону і його N – метильного гомолога з бензилбромідами при кип'ятінні в ізопропанолі виділено відповідні 2 – бензилтіобензімідазоли (V д – з, м – о, вихід 70 – 97%).



V a – p.

R = H, CH₃; R¹ = CONH₂, COAr; R² = CH₃, C₂H₅.

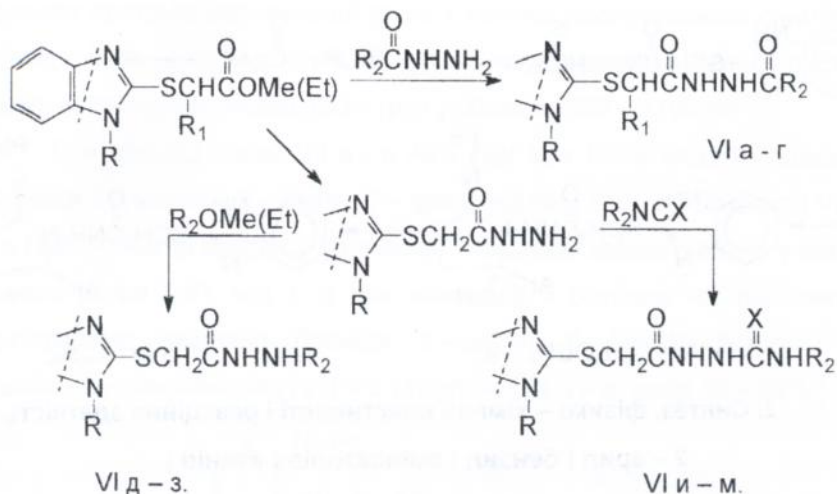
У ПМР – спектрах сполук V г – з, м – о, присутні характерні сигнали протонів CH₂ – групи у області 4,59 – 4,92 м.д. і ароматичних протонів у області 7,35 – 7,89 м.д., а також сигнали протонів метильної групи у області 3,79 – 3,82 м.д. (V м – о).

1.3. Синтез і властивості заміщених гідразидів, семикарбазидів і тіосемикарбазидів бензімідазоліл – 2 – тіооцтової кислоти.

Взаємодією ефірів бензімідазоліл – 2 – тіооцтової (α – метилоцтової) кислоти з гідразидами ароматичних та гетероциклічних кислот (каталізатор Et₃N) одержано 1 – (бензімідазоліл – 2 – тіоацетил) – 2 – ароїл (гетероїл) гідразини (VI а – г, вихід 60 – 88%).

Реакцією гідразидів бензімідазоліл – 2 – тіооцтової кислоти з 2 – етокси – 3,4,5,6 – тетрагідропіридином, 2 – метокси – 1 – аза – 1 – циклогептеном та 2 – етокси – 3,4 – дигідрохіноліном синтезовано заміщені гідразини (VI д – з, вихід 53 – 96%), а при взаємодії з циклогексилізо (фенілізотіо) ціанатами виділено, відповідно, 1 – (бензімідазоліл – 2 – тіоацетил) – 4 – циклогексилсемикарбазиди (VI и,к) і – 4 – фенілтіосемикарбазиди (VI л, м, вихід 86 – 96%).

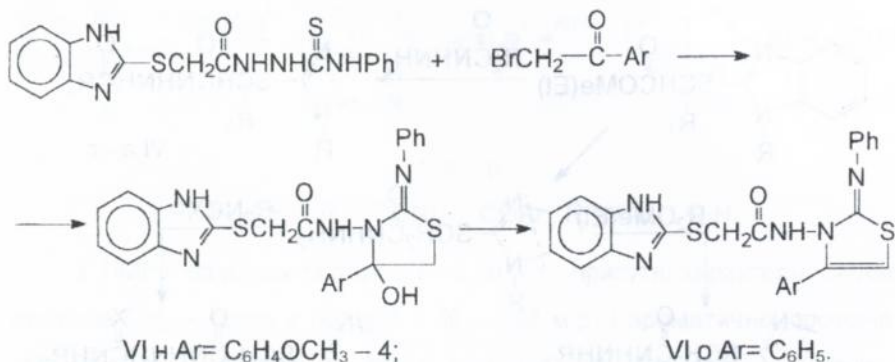
В спектрах ПМР цих сполук зареєстровано мультиплети ароматичних протонів при 7,11 – 8,76 м.д., сигнали протонів груп S – CH₂ – при 4,10 – 4,76 м.д. (або S – CH – CH₃ при 4,74 і 1,63 м.д. відповідно) і груп NH при 9,76 – 12,7 м.д.



де VI а $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Br-4}$; б $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Br-4}$; в $R^1 = \text{H}$, $R^2 =$ піридил - 4; г $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 =$ піридил - 4; д $R = \text{H}$, $R^2 = 3,4,5,6$ - тетрагідропіридил - 2; е $R = \text{H}$, $R^2 = 1$ - аза - 1 - циклогептеніл - 2; ж $R = \text{CH}_3$, $R^2 = 1$ - аза - 1 - циклогептеніл - 2; з $R = \text{CH}_3$, $R^2 = 3,4$ - дигідрохіноліл - 2; и $R = \text{H}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_{11}$, $X = \text{O}$; к $R = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_{11}$, $X = \text{O}$; л $R = \text{H}$, $R^2 = \text{Ph}$, $X = \text{S}$; м $R = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{Ph}$, $X = \text{S}$.

Встановлено, що 1 - (бензімідазоліл - 2 - тіоацетил) - 4 - фенілтіосемикарбазид взаємодіє з α - галогенкетонами і, у залежності від умов проведення реакції, утворює або 2 - феніліміно - 3 - (бензімідазоліл - 2' - тіоацетамідоїл) - 4 - гідрокси - 4 - арилтіазолідини (VI н, вихід 92%), або 2 - феніліміно - 3 - (бензімідазоліл - 2' - тіоацетамідоїл) - 4 - арилтіазоліни (VI о, вихід 93%).

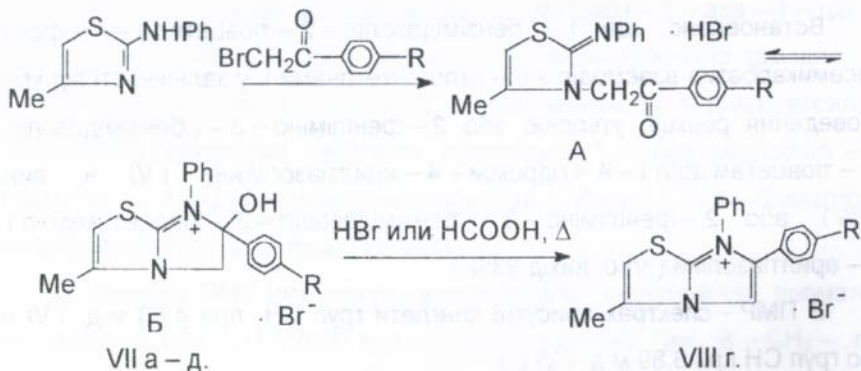
В ПМР - спектрах присутні синглети груп CH_2 при 4,83 м.д. (VI н) або груп CH при 6,89 м.д. (VI о).



2. Синтез, фізико – хімічні властивості і реакційна здатність 2 – арил (бензил) аміноазолів (азинів).

2.1. Синтез, будова і властивості бромідів 2 – феніламіно – 3 – (п – R – фенацил) – 4 – метилтіазолію.

Досліджено алкілювання 2 – феніламіно – 4 – метилтіазолу α – галогенкетонами, у результаті чого одержано гідроброміди 2 – феніліміно – 3 – (п – R – фенацил) – 4 – метилтіазоліна (VII а – д, вихід 39 – 53%), які можуть існувати у двох таутомерних формах А \leftrightarrow Б.

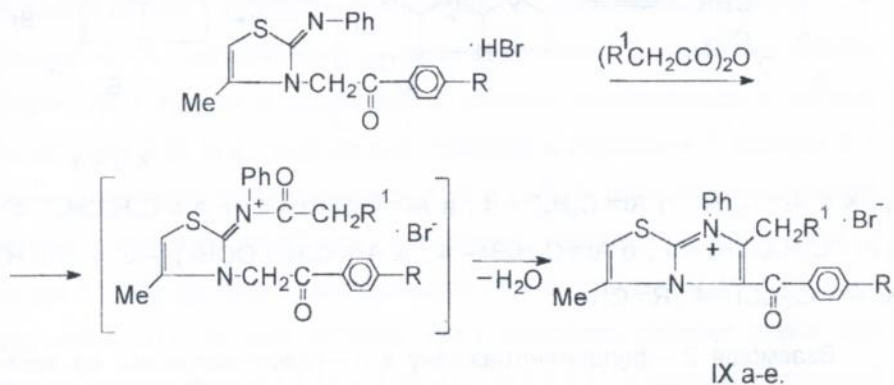


де а R = H, б R = F, в R = Cl, г R = CH₃, д R = OCH₃.

Аналіз даних ПМР– та ІЧ – спектрів однозначно свідчить про існування цих сполук у відкритій таутомерній формі А. У спектрі ПМР зареєстровано

сигнали протонів метиленої групи у вигляді двопротонного синглету в області 5,93 – 6,06 м.д. У ІЧ – спектрах чітко відмічено характеристичні смуги валентних коливань CO – груп у області 1680 – 1705 cm^{-1} .

При обробці солей VII а – д 48% HBr або 100% HCOOH одержано броміди 3 – метил – 6 – арил – 7 – фенілімідазо [2,1 – b] тіазолію (VIII г) (в ПМР – спектрі протон у положенні 5 системи зареєстровано у вигляді синглету при 8,81 м.д.), а при взаємодії з оцтовим чи пропіоновим ангідридами виділено броміди 3 – метил – 5 – (*n* – R – бензоіл) – 6 – алкіл – 7 – фенілімідазо [2,1 – b] тіазолію (IX а – е, вихід 56 – 89%).



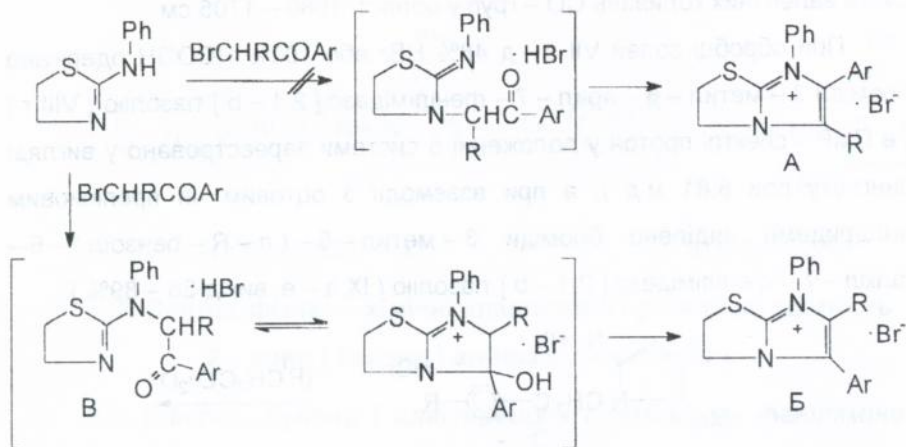
IX а-д $R^1 = \text{H}$, е $R = R^1 = \text{CH}_3$.

У ІЧ – спектрах знайдено характеристичні смуги валентних коливань CO – групи у області 1650 – 1700 cm^{-1} . У спектрах ПМР зареєстровані сигнали метильної групи у положенні 6 системи імідазо [2,1 – b] тіазолу у вигляді синглету при 2,04 – 2,07 м.д. (IX а – д) або етильної групи при 0,74 м.д. (т, CH_3) і 2,49 м.д. (к, CH_2) (IX е).

2.2. Синтез бромідів 5 – арил – 7 – феніл – 2,3 – дигідроімідазо- [2,1 – b] тіазолію.

Цікаво відмітити, що 2 – феніламінотіазолін на відміну від 2 – феніламіно – 4 – метилтіазолу алкілюється α – галогенкетонами за экзо-

циклічним атомом азоту, що було доведено раніше реакціями алкілювання галогідними алкілами та підтверджено нашими дослідженнями.

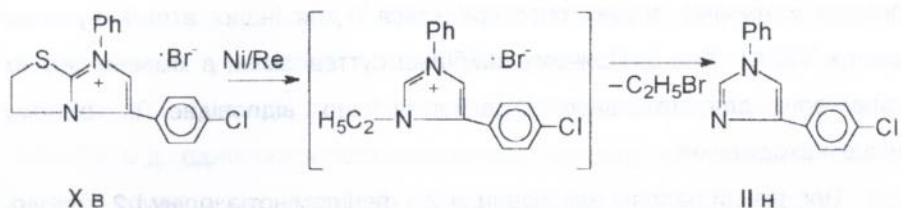


X a - 3.

де X а Ar= C₆H₅ ; б Ar= C₆H₄F - 4'; в Ar= C₆H₄Cl - 4'; г Ar= C₆H₄CH₃ - 4'; д Ar= C₆H₄OCH₃ - 4'; е Ar= C₆H₄Br - 4'; ж Ar= C₆H₃ (OCH₃)₂ - 3', 4', R= H; Xз Ar= C₆H₄Cl - 4', R= CH₃.

Взаємодія 2-феніламінотіазоліну з α -галогенкетонами не зупиняється на стадії проміжних гідробромідів N-феніл-N-(p-R-фенацил)-2-амінотіазоліну, а приводить до утворення бромідів 5-арил-7-феніл-2,3-дигідроімідазо[2,1-b]тіазолію (X a-3, вихід 48-80%).

Відновлювальне десульфування таких сполук нікелем Ренея супроводжується декватернізацією бромідів 1-феніл-3-етил-4-арилімідазолію до відповідних гідробромідів 1-феніл-4-арилімідазолів, структура яких підтверджена зустрічним синтезом із відповідних 1,4-диарилімідазолін-2-тонів.



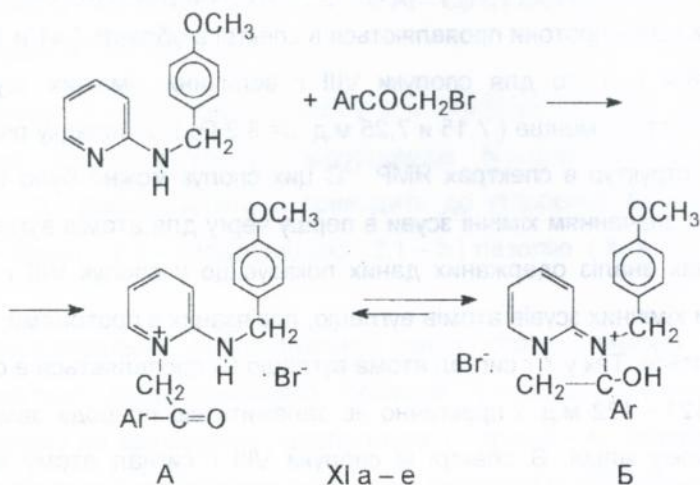
Порівнянням спектрів ЯМР ^1H и ^{13}C бромідів 3-метил-6-(*p*-толіл)-7-фенілімідазо [2,1-*b*] тіазолію (VIII г) 5-(*p*-толіл)-7-феніл-2,3-дигідроімідазо [2,1-*b*] тіазолію и 5-(*p*-метоксифеніл)-7-феніл-2,3-дигідроімідазо [2,1-*b*] тіазолію (X г, д.) підтверджено різний характер алкілювання 2-феніламініотіазоліну і 2-феніламіно-4-метилтіазолу α -галогенкетонами. Так, у ПМР-спектрі сполуки VIII г протон в положенні 5 системи проявляється в вигляді синглету при 8,39 м.д., тоді як для протона в положенні 6 сполуки X г величина хімічного зсуву становить 8,39 м.д. Крім того, картина сигналів протонів толільного замісника цих сполук відрізняється. Так, якщо у сполуки X г дані протони проявляються в спектрі в області 7,41 и 7,62 м.д. (д-д, $J=8,4$ Гц), то для сполуки VIII г величини хімічних зсувів цих протонів суттєво менше (7,15 и 7,25 м.д. $J=8,2$ Гц). У випадку реалізації подібних структур в спектрах ЯМР ^{13}C цих сполук можно було б чекати близькі за значенням хімічні зсуви в першу чергу для атомів вуглецю C_5 і C_6 . Однак аналіз одержаних даних показує, що у сполук VIII г и X г, д величини хімічних зсувів атомів вуглецю, пов'язаних з протонами, суттєво відрізняються. Так у X г сигнал атома вуглецю C_6 проявляється в спектрі в області 121-122 м.д. і практично не залежить від природи замісника у бензольному кільці. В спектрі ж сполуки VIII г сигнал атому вуглецю, пов'язаного з протоном, знаходиться в більш сильному полі - 112,3 м.д., що на наш погляд свідчить про відміни в будові цих сполук і підтверджує висновок про різний характер алкілювання 2-феніламініотіазоліну і 2-феніламіно-4-метилтіазолу α -галогенкетонами. Слід відмітити, що

різниця у хімічних зсувах спостерігається і для інших атомів вуглецю сполук VIII г і X г, д. Причому найбільш суттєві зміни в хімічних зсувах характерні для тольільних фрагментів, що відповідає їх різному місцезнаходженню.

Про різний напрям алкілювання 2 – феніламінотіазоліну і 2 – феніламіно – 4 – метилтіазолу α – галогенкетонами свідчать дані рентгеноструктурного аналізу.

2.3. Синтез, будова і властивості бромідів 1 – (п – R – фенацил) – 2 – (п – метоксибензиламіно) піридинію.

Досліджено реакцію алкілювання 2 – (п – метоксибензиламіно) – піридину α – галогенкетонами ароматичного ряду, при цьому виділено відповідні броміди 1 – (п – R – фенацил) – 2 – (п – метоксибензиламіно) піридинію (XI а – е, вихід 55 – 93%), які, як передбачалося, можуть існувати в двох таутомерних формах – відкритій (А) або циклічній (Б).



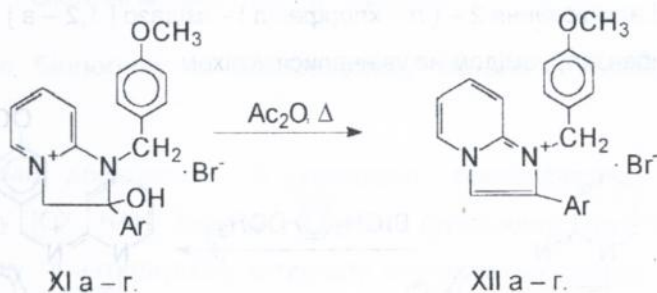
де $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4 - \text{R} - \text{п}$, а $\text{R} = \text{H}$, б $\text{R} = \text{CH}_3$, в $\text{R} = \text{Cl}$, г $\text{R} = \text{Br}$, д $\text{R} = \text{NO}_2$, е $\text{R} = \text{F}$.

Аналіз даних ПМР-, ІЧ- та УФ – спектрів однозначно свідчить про існування таких сполук у біциклічній формі Б. У спектрі ПМР протони обох

метиленових груп сполук XI а,б і "циклічної" групи CH_2 сполук XI в,г проявляються у вигляді характеристичних сигналів АВ – системи ($J=13,6\text{...}16,6$ Гц). Циклічна форма Б підкріплюється наявністю у області 7,9 – 8,2 м.д. однопротонного синглетного сигналу атому водню гідроксильної групи у положенні 2 системи імідазо [1,2 – а] піридину. При додаванні невеликої кількості D_2O цей сигнал зникає внаслідок дейтерообміну.

В ІЧ – спектрах сполук XI а – д, знятих у таблетках KBr , чітко проявляються валентні коливання групи CN в області $1635\text{...}1645\text{ см}^{-1}$, а також групи OH в області $3080\text{...}3170\text{ см}^{-1}$ і відсутні валентні коливання груп CO та NH . Отже, і в твердому стані солі XI а – д існують в біциклічній формі Б. Додатковим підтвердженням чого є відсутність в електронних спектрах сполук XI а – д характерного бензоїльного хромофору при 246 нм.

Короткочасне нагрівання бромідів 1 – (п – метоксибензил) – 2 – гідрокси – 2 – арил – 2,3 – дигідроімідазо [1,2 – а] піридинію у оцтовому ангідриді приводить до відщеплення молекули води і утворення бромідів 1 – (п – метоксибензил) – 2 – арилімідазо [1,2 – а] піридинію (XII а – г, вихід 65 – 70%).

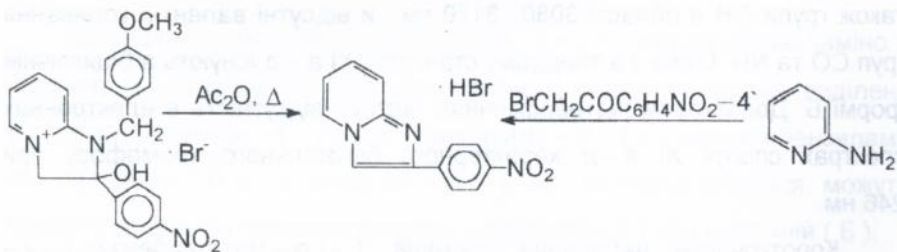


В ПМР – спектрах сполук XII а – г відсутні сигнали протонів метиленової і гідроксильної груп у положенні 3 і 2 відповідно системи

імідазо [1,2 – а] піридину але з'являється синглетний сигнал при 8,68 – 8,75 м.д. протону у положенні 3.

В ІЧ – спектрах солей XII а – г відсутні смуги валентних коливань гідроксильної групи (які характерні для солей XI а – д), але з'являється набір смуг характеристичних валентних коливань в інтервалі 1650...1350 см^{-1} , які можна віднести к коливанням імідазольного фрагменту молекули.

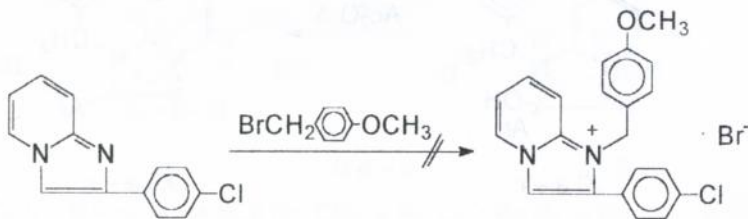
При нагріванні сполуки XI д ($R=\text{NO}_2$) з оцтовим ангідридом утворюється гідробромід 2 – (*п* – нітрофеніл) – імідазо [1,2 – а] піридину, структура якого доказана зустрінчим синтезом.



XI д.

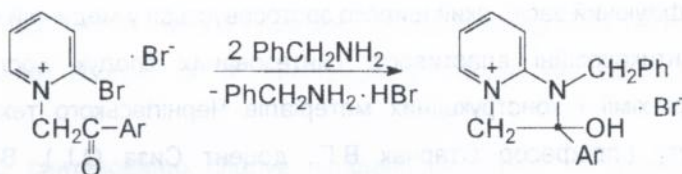
XII д.

Відщеплення бензильної групи у достатньо м'яких умовах, очевидно пояснюється сильними електроноакцепторними властивостями *п* – нітрофенільної групи. Спроби синтезу четвертиних солей такого типу на прикладі алкілювання 2 – (*п* – хлорфеніл) – імідазо [1,2 – а] піридину 4 – метоксибензилбромідом не увінчалися успіхом.



Показано альтернативний шлях одержання сполук такого типу на прикладі взаємодії броміду 1 – фенацил – 2 – бромпіридинію з дворазо-

вою кількістю бензиламіну. Співставленням спектрів ПМР бромідів 1 – (*p* – метоксибензил) – (XI а) та 1 – бензил – 2 – фенілімідазо [1,2 – а] – піридинію (XI ж) можливо однозначно зробити віднесення сигналів протонів обох метиленових груп, які зареєстровані при 3,89 і 4,99 м.д. (XI а) та 4,48 і 5,00 м.д. (XI ж) відповідно, оскільки введення метоксильної групи у бензольний фрагмент молекули приводить до зсуву (зрушення) сигналів протонів лише групи CH_2Ar у більш сильне поле (від 4,48 до 3,89 м.д.).



XI e-3.

де ж $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$; з $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3 - 4'$; и $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2 - 3', 4'$.

Враховуючи той факт, що у результаті ароматизації імідазольного фрагменту молекули сигнали протонів CH_2Ar зміщуються в область 5,66 – 5,69 м.д., тобто більш ніж на 1,2 м.д. у слабке поле, можливо зробити припущення і про перенесення заряду з піридинового азоту на атом азоту у положенні 1 системи імідазо [1,2 – а] піридину.

3. Про біологічну та антикорозійну активність синтезованих сполук.

Біологічні дослідження *S* – заміщених бензімідазолін – 2 – тіону здійснено у ІОХ НАН України. Вивчено фунгіцидну, фунгістатичну, бактерицидну та антимікробну активність синтезованих сполук (V а – о, VI б – е, и – л, н, о). Встановлено, що усі сполуки проявили контактну фунгібактерицидну дію, але за рівнем фунгіцидної активності вони поступалися препарату ТМТД. У той же час 9 сполук (V а, б, д, ж – м) не

поступалися еталону фундазол або перевищували його. За рівнем бактерицидної дії усі речовини перевищували еталон порівняння фундазол, оскільки мають більш широкий спектр дії. Сполуки (V в, ж, з, л, о), як бактерициди вдвічі активніші еталону ТМТД, тобто є потенційними бактерицидами проти різних бактеріозів рослин. Три з одержаних сполук (VI в, д, и) не поступаються за рівнем фунгіцидної активності еталону – бенлат. За антимікробною дією по відношенню до патогенних мікроорганізмів сполуки VI н, о перевершують 3%-ний розчин хлораміну (дезінфікуючий засіб, який широко застосовується у медичній практиці).

Антикорозійні властивості синтезованих сполук досліджено на кафедрі хімії і конструкційних матеріалів Чернігівського технологічного інституту (професор Старчак В.Г., доцент Сиза О.І.). Встановлено інгібіторні властивості у більшості досліджених сполук. Найбільш перспективними серед 2 – бензилтіоімідазолів є сполука V м, серед 1,2 – дизаміщених гідразинів – VI з, а серед бромідів імідазо [2,1 – b] тiazолію – сполуки IX в і X е, які мають Cl- або Br – замісник у фенільному радикалі.

ВИСНОВКИ.

1. Розроблено препаративні методи синтезу важкодоступних 1,4 – диарилімідазолін – 2 – тіонів та вивчена їх реакційна здатність по відношенню до галоїдних алкілів та галогенкарбонільних сполук.

2. Синтезовано нові S – похідні бензімідазолін – 2 – тіону: 2 – бензилтіобензімідазоли, аміді бензімідазоліл – 2 – тіооцтової кислоти, 1 – (бензімідазоліл – 2 – тіоацетил) – заміщені гідразини, семікарбазиди та тіосемікарбазиди. Показано, що взаємодія 1 – (бензімідазоліл – 2 – тіоацетил) – 4 – фенілтіосемікарбазиду з α – галогенкетонами в залежності від умов проведення реакції приводить до утворення похідних 2 – феніламініотіазолідіна або 2 – феніламініотіазоліна.

3. Вивчено реакції 4 – метил – 2 – феніламініотіазола і 2 – феніламініотіазоліна з α – галогенкетонами, встановлено їх напрямок та шляхи циклізації у похідні імідазо [2,1 – b] тіазолу. Показано, що в залежності від будови молекули і використання різних водовіднімаючих засобів можливе одержання імідазо [2,1 – b] тіазолів різноманітної будови, яка доведена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів дослідження (ЯМР – спектроскопія, рентгено-структурний аналіз).

4. Досліджено реакцію 2 – (ρ – метоксибензиламіно) піридину з α – галогенкетонами, встановлена і вивчена кільцево-ланцюгова таутомерія інтермедіальних сполук та їх циклізація у похідні імідазо [1,2 – a] – піридину.

5. Серед синтезованих сполук знайдено речовини, які проявляють високу фунгіцидну, фунгістатичну, бактеріцидну, антимікробну активність, а також інгібітори кислотної корозії металів. Одержані результати дають можливість подальшого цілеспрямованого синтезу біологічно активних речовин та антикорозійних засобів.

Основний зміст дисертації опубліковано у наступних роботах:

1. Старчак В.Г., Кузина Н.А., Красовский А.Н., Анищенко В.А., Багин В.К., Чумаков В.А. – Влияние структуры 2 – меркаптобензимидазолов на частные эффекты ингибирования коррозии. – ЖПХ, 1994. – т. 67. – вып. 9. – С. 1524 – 1527.

2. Демченко А.М., Чумаков В.А., Назаренко К.Г., Красовский А.Н., Пироженко В.В., Лозинский М.О. – Синтез, строение и свойства бромидов 1 – (ρ – R – фенацил) – 2 – (ρ – метоксибензиламіно) пиридиния. – ХГС, 1995. – №5. – С. 644 – 649.

3. Чумаков В.А., Демченко А.М., Красовский А.Н., Сизая О.И. – Синтез, свойства и превращения N – ациларил – N – ариламинол. – Деп. в ГНТБ Украины 19.09.95. – № 2088 – УК95. – 14 с.

4. Демченко А.М., Чумаков В.А., Красовський О.М. – Структура і перетворення бромідів 1 – (п – R – фенацил) – 2 – (п – метоксибензил-аміно) піридинію. – XVII Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. Частина 2 – Харків, 1995. – С. 437.

5. Чумаков В.А., Красовський О.М., Демченко А.М. – Синтез, перетворення і біологічна активність N,N – дизаміщених аніліну. – XVII Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. Частина 3 – Харків, 1995. – С. 633.

6. Чумаков В.А., Демченко А.М., Красовський О.М., Сиза О.І. – Синтез і біологічна активність деяких нових похідних бензімідазолу. – XVII Українська конференція з органічної хімії: Тез. доп. Частина 3 – Харків, 1995. – С. 634.

7. Демченко А.М., Мусич Е.Г., Чумаков В.А., Красовський А.Н., Карабанов Ю.В., Ноженко Л.С., Петренко В.С. – Синтез и пестицидная активность S – замещённых 2 – меркаптобензимидазола. – Доповіді НАН України. – 1995. – № 10. – С. 109 – 111.

8. Старчак В.Г., Кузина Н.А., Багин В.К., Красовський А.Н., Демченко А.М., Чумаков В.А. – О частных эффектах ингибирования кислотной коррозии стали. – Защита металлов. – 1995. – т. 31. – №6. – С. 640 – 642.

9. А.М. Демченко, В.А. Чумаков, А.Н. Красовский, О.И. Сизая – Синтез, превращения и биологическая активность 2 – фенилимино – 3 – ациларил – 4 – метилтиазолинов. – Досягнення сучасної фармації – в медичну практику. – Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 75-річчю Української фармацевтичної академії. – Харків – 1996. – с. 32 – 33.

10. В.А. Чумаков, А.М. Демченко, О.И. Сизая, А.Н. Красовский – Синтез и биологическая активность замещённых гидразидов и семикарбазидов бензимидазолил – 2 – тиоуксусной кислоты. – Досягнення сучасної

фармації – в медичну практику.– Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 75-річчю Української фармацевтичної академії.– Харків – 1996.– с. 85 – 86.

11. Демченко А.М., Чумаков В.А, Красовский А.Н., Пироженко В.В., Лозинский М.О.– Соли имидазо [2,1 – b] тиазолия на основе 2 – фениламино – 4 – метилтиазола.– ХГС. (в печати).

12. Демченко А.М., Чумаков В.А, Красовский А.Н., Пироженко В.В., Лозинский М.О.– О реакции 2 – фениламинотиазолина с α – галогенкетонами. – ХГС. (в печати).

• • •

Чумаков В.А. S- и N – замещённые имидазола и тиазола с функциональными группами у гетероатома или в боковой цепи.

Диссертация в форме рукописи на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03. – органическая химия. Харьковский государственный университет. Харьков, 1997 г. Защищается рукопись.

Представлены разработанные методы синтеза 1,4-диарилимидазолин-2-тионов, их S – замещённых, S – замещённых бензимидазолин-2-тионов, N-арилзамещённых имидазо[2,1 – b]тиазолов и N-бензилзамещённых имидазо[1,2 – a]пиридинов. Изучено строение, таутомерия и свойства синтезированных соединений, а также их пестицидная и антикоррозионная активность. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ.

• • •

Chumakov V.A. S- and N-substituted imidazoles and thiazoles with functional groups at heteroatom or at side chain.

The thesis in the form of manuscript for the scientific degree of chemical sciences candidate in the speciality 02.00.03 – organic chemistry. Charkov State University. Charkov, 1997. The manuscript is being defended.

The 1,4-diarylimidazolin-2-thiones, their S-substituted, S-substituted of benzimidazolin-2-thiones, N-arylsubstituted of imidazo[2,1-b]thiazoles and N-benzylsubstituted of imidazo[1,2-a]pyridines methods of synthesis are presented. The structure, tautomerism, properties, pesticide and anticorrosive activity of synthesized compounds was studied. There were 10 scientific publikation on the dissertation theme.

Ключові слова: імідазол, тіазол, таутомерія, синтез, реакції, спектральні методи.

АВ 37.029

Відповідальний за випуск доц. Нікітченко В.М.

Підп. до друку		Формат	A5
Друк трафаретний	Ум. друк. арк.	1.0	
Тираж	100	Замовл. №	

Видавництво "КіПі-РІЗО", 310166, Харків, пр. Леніна, 17а. Тел. 45-21-33