

Корисна модель стосується органічної хімії, а саме способів одержування корисних органічних сполук, які можуть використовуватись у фармакології для отримання лікарських препаратів, зокрема аналогів сполук, що виявляють протиракову, антибактерійну, протитуберкульозну, протівірусну та антипаразитарну активність, а також знаходять застосування як азобарвники, інгібітори корозії та флуорофори.

Відомий спосіб одержування 3,4-заміщених похідних 2-амінотіазолу - синтез Ганча, за яким за взаємодії еквівалентних кількостей α -галогенокарбонільних сполук з тіосечовинами утворюються похідні 2-амінотіазолу з виходами 30-80 % [Petrou, A.; Fesatidou, M.; Geronikaki, A. Thiazole Ring-A Biologically Active Scaffold. *Molecules* 2021, 26, 3166; Farouk Elsadek, M.; Mohamed Ahmed, B.; Fawzi Farahat, An Overview on Synthetic 2-Aminothiazole-Based Compounds Associated with Four Biological Activities. *Molecules* 2021, 26, 1449].

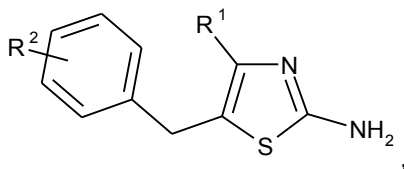
Недоліками способу є те, що вихідні α -галогенокарбонільні сполуки здебільшого одержують галогенуванням карбонільних сполук, що суттєво обмежує ряд доступних вихідних речовин та варіативність замісників у положеннях 3 та 4 тіазольного циклу.

Найближчим за технічною суттю – найближчим аналогом, є спосіб одержування заміщених 2-амінотіазолів взаємодією еквівалентних кількостей α -галогенокарбонільних сполук з тіосечовинами [Finiuk, N.S.; Hreniuh, V.P.; Ostapiuk, Yu.V.; Matiyshuk, V.S.; Frolov, D.A.; Obushak, M.D.; Stoika, R.S.; Babsky A.M. Antineoplastic activity of novel thiazole derivatives. *Biopolym. Cell.* 2017, 33(2), 135-146], за яким використовують реакцію купрокаталітичного хлороарилування α,β -ненасиченої карбонільної сполуки - акролеїну хлоридами арендіазонію, що є різновидом реакції галогенарилування за Меєрвейном α,β -ненасичених карбонільних сполук, так, що утворюється 3-арил-3-хлоропропаналь, після чого його циклізують з тіосечовиною та отримують 5-бензил-2-амінотіазоли.

Недоліком способу є застосування для синтезу тільки однієї вихідної речовини - акролеїну, та необхідність виділення і очищення проміжних 3-арил-3-хлоропропаналів.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб одержування 2-аміно-5-арилметил-4-алкілтіазолів шляхом уведення алкілвінілкетонів у реакцію галогенарилування за Меєрвейном та здійснити однореакторний синтез таких сполук, що дасть змогу значно розширити ряд замісників у 4 та 5 положеннях тіазольного циклу за використання екологічно безпечного та економічно вигідного способу.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержування 2-аміно-5-арилметил-4-алкілтіазолів галогенарилують α,β -ненасичену карбонільну сполуку солями арендіазонію за реакцією Меєрвейна, після чого одержану сполуку циклізують з тіосечовиною, причому як солі арендіазонію використовують броміди арендіазонію, а як α,β -ненасичену карбонільну сполуку - алкілвінілкетони, при цьому одержану сполуку галогенарилування за Меєрвейном 1-R-2-бромо-3-арилпропан-1-он не виділяють з реакційної суміші, а додають до неї тіосечовину, і після реакції з якою за кип'ятіння упродовж 2 год одержують сполуки загальної формули

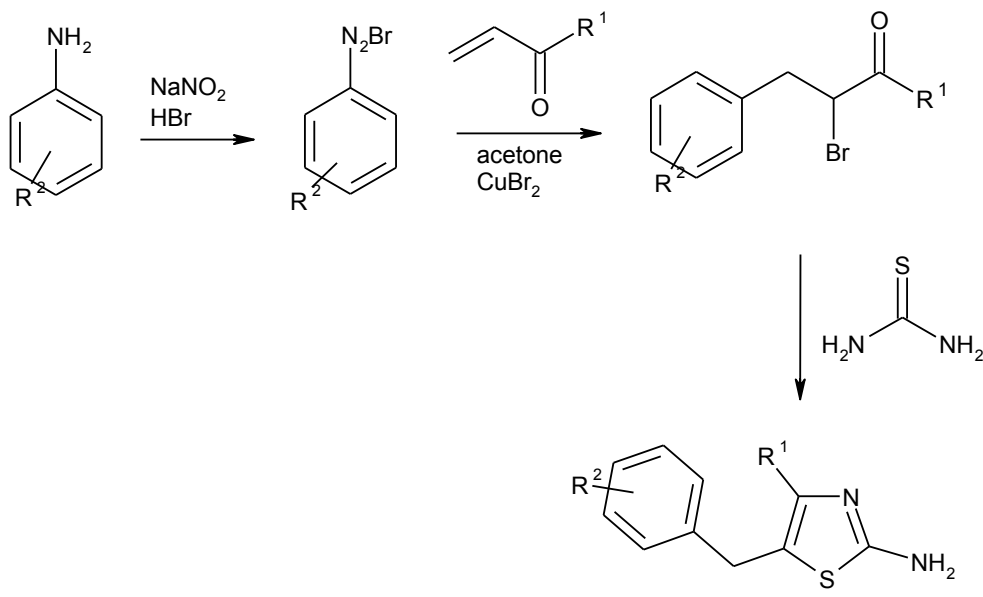


де $R^1 = \text{CH}_3$, циклопропіл;

$R^2 = \text{H}$, 4- CH_3 , 4-F, 3- CF_3 .

Авторами запропоновано використати як вихідні сполуки в реакції бромарилування алкілвінілкетони та циклопропілвінілкетон. Вони реагують з арендіазоній бромідами, утворюючи 1-R-2-бромо-3-арилпропан-1-они. Останні, без виділення з реакційної суміші, взаємодіють з тіосечовиною за нагрівання, утворюючи відповідно 5- R^2 -бензил-4-алкілтіазол-2-аміни та 5- R^2 -бензил-4-циклопропілтіазол-2-аміни.

Спосіб ілюструють приклади, наведені на схемі, результати яких зведено у таблиці, де виходи вказані після перекристалізації.



де $R^1 = \text{CH}_3$, циклопропіл;
 $R^2 = \text{H}$, 4- CH_3 , 4- F , 3- CF_3 .

Таблиця

Аміно-5-арилметил-4-алкілтіазолі

Номер сполуки	R^1	R^2	Вихід, %	Т пл., °C
1	CH_3	H	44	112-113
2	CH_3	4-F	56	87-88
3	CH_3	3- CF_3	72	82-83
4	циклопропіл	H	46	136-137
5	циклопропіл	4-F	59	102-103
6	циклопропіл	3- CF_3	65	86-87

Приклад 1. Анілін у кількості 1,82 мл додають до 5,1 мл 46 % водного розчину бромідної кислоти. Охолюють розчин до -5°C і по краплях додають насичений розчин 1,45 г нітриту натрію з такою швидкістю, аби температура реакційного середовища не перевищувала 5°C . До холодного розчину приготуваної солі діазонію додають 15 мл ацетону, 20 мг купрум (II) броміду та 1,62 мл метилвінілкетону. Суміш перемішують при 20°C до припинення виділення азоту, додають 1,52 г тіосечовини і кип'яють зі зворотним холодильником за інтенсивного перемішування упродовж 2 годин, після чого фільтрують. Додають 100 мл гарячої води, відокремлюють водний шар та підлучнюють 20 % розчином амоніаку до $\text{pH} = 11$. Охолюють до 20°C . Осад, який утворився, відфільтровують, сушать на повітрі та перекристалізовують із суміші петролейний ефір-хлороформ.

5-Бензил-4-метилтіазол-2-амін (1): Вихід 1.8 г (44 %), біла кристалічна речовина, т.пл. $112-113^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ (м.ч.): 2.06 с (3H, CH_3), 3.84 с (2H, CH_2), 6.58 с (2H, NH_2), 7.16-7.19 м (3H, C_6H_5), 7.26-7.29 м (2H, C_6H_5). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ (м.ч.): 14.6, 31.4, 116.6, 126.1, 128.0, 128.4, 140.9, 142.6, 165.3. MS (ESI): $m/z=205.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Дані елементного аналізу: розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$ C 64.67, H 5.92, N 13.71; виявлено: C 64.49, H 5.80, N 13.59.

Приклад 2. Анілін у кількості 1,82 мл додають до 5,1 мл 46 % водного розчину бромідної кислоти. Охолюють розчин до -5°C і по краплях додають насичений розчин 1,45 г нітриту натрію з такою швидкістю, аби температура реакційного середовища не перевищувала 5°C . До холодного розчину приготуваної солі діазонію додають 15 мл ацетону, 20 мг купрум (II) броміду та 1,92 г циклопропілвінілкетону. Суміш перемішують при 20°C до припинення виділення азоту. Додають 1,52 г тіосечовини і кип'яють зі зворотним холодильником за інтенсивного перемішування упродовж 2 годин, після чого фільтрують. Додають 100 мл гарячої води, відокремлюють водний шар та підлучнюють 20 % розчином амоніаку до $\text{pH} = 11$. Суміш охолюють до 20°C . Осад, який утворився, відфільтровують, сушать на повітрі та перекристалізовують із суміші петролейний ефір-хлороформ.

5-Бензил-4-циклопропілтіазол-2-амін (8): Вихід 2.12 г (46 %), біла кристалічна речовина, т.пл. $136-$

137 °C. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ (м.ч.): 0.74 с (2H, CH_2), 0.75 д ($J = 2.9 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 1.78-2.02 м (1H, CH), 3.95 с (2H, CH_2), 6.62 с (2H, NH_2), 7.16-7.24 м (3H, C_6H_5), 7.27-7.32 м (2H, C_6H_5). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ (м.ч.): 6.8, 9.8, 30.9, 115.1, 126.1, 128.0, 128.4, 141.1, 147.6, 165.6. MS (ESI): $m/z=231.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Дані елементного аналізу: розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$ C 67.79, H 6.13, N 12.16; виявлено: C 67.61, H 6.06, N 12.02.

Спосіб за корисною моделлю дає змогу одержувати цільові продукти -2-аміно-5-арилметил-4-алкілтіазоли, за використання дешевих та легкодоступних вихідних реагентів в однореакторному синтезі, що підтверджує одержування передбачуваного технічного результату.