

АННОТАЦИЯ

В данной работе была разработана схема и подобраны условия для проведения синтеза металлоиндикаторов на гетероциклической основе. В результате трехстадийного процесса был осуществлен синтез с выходами 54-99%. Также была исследована способность полученных соединений к комплексообразованию с различными металлами, оценено влияние заместителей. Строение синтезированных веществ подтверждено спектроскопией ЯМР и ИК.

ABSTRACT

The title of the graduation work is “Preparation and investigation of the properties of thiazole-containing metal indicators”.

The key issue of the graduation work is methods for assessing the physicochemical parameters of metal binding with heterocycles. The relevance of the work involves the fact that there is a need for metal indicators working at small concentrations and under mild conditions. In this work, we evaluated the practical applicability of these compounds.

The aim of the work is to obtain and to examine metal indicators based on thiazole-containing heterocyclic systems. We make a literature overview on the current topic. The scope of the work is to carry out the synthesis of heterocycles, to confirm their structure, and to study complexes containing specified ligands and heterocyclic system.

The graduation work consists of an introduction, two chapters, a conclusion, list of 35 references, including 29 foreign sources. The text of the work contains 14 figures and 34 schemes.

The first chapter describes already known literature on a given topic and studies properties and synthesis of thiazoles and imines.

The second chapter gives information about UV spectra and other results of the obtained indicators.

The results of the study showed that we succeeded in synthesizing products with good yields. They can be used as metal indicators. We also studied the effect of substituents on the binding intensity of metals.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	8
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	9
1.1. Синтез тиазолсодержащих соединений.....	9
1.2. Иминосодержащие соединения и методы их получения.....	15
1.2.1. Общие сведения об иминах.....	15
1.2.2. Синтез иминосодержащих соединений.....	17
1.2.3. Синтез тиазолсодержащих иминов.....	24
1.3. Свойства, область применения иминосодержащих соединений.....	29
1.4. Металлоиндикаторы.....	32
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ.....	37
2.1. Синтез металлоиндикаторов.....	37
2.2. Оптимизация условий.....	38
2.3. Анализ металлоиндикаторов.....	39
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	44
3.1. Реагенты и оборудование.....	44
3.2. Синтез оснований Шиффа.....	44
3.2.1. Синтез α -бромкетонов.....	44

3.2.2. Синтез тиазоламинов.....	44
3.2.3. Синтез оснований Шиффа.....	45
3.3. Приготовление растворов для УФ-спектроскопии.....	47
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	48
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	49

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

В настоящей работе применяют следующие термины с соответствующими определениями:

AAPH	2,2'-азобис (2-амидинопропан) дигидрохлорид
BHT	бутилгидрокситолуол
BOC	трет-бутоксикарбонил
BT-1	2-((бензо[d]тиазол-2-илимино)метил)-4,6-дихлорфенол
CPA	хиральные фосфорные кислоты
DCE	дихлорэтен
DCM	дихлорметан
DES	глубокий эвтектический растворитель
DSI	киральный дисульфонимид
EA	этилацетат
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
FTHI	3-(2-(4-(4-феноксифенил)тиазол-2-ил)гидразоно)индолин-2-он
HF ₄ •DEE	диэтиловый эфир тетрафторборной кислоты
ICP-MS	масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой
MCR	многокомпонентные реакции
MRSA	метициллинрезистентный золотистый стафилококк
NBS	N-Бромсукцинимид
PAN	1-(2-пиридилазо)-2-нафтол
TEMPO	(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил)
THF	тетрагидрофуран
TSCI	2,3-индоледион-3-тиосемикарбазон
АОА	антиоксидантная активность
БАВ	биологически активные вещества
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
DMCO	диметилсульфоксид
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота

ИК	инфракрасная спектроскопия
ПВХ	поливинилхлорид
ТБ	туберкулез
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время существует много литературы на тему синтеза и исследования металлоиндикаторов на гетероциклической основе. Это связано с тем, что они позволяют идентифицировать практически все широко распространённые на Земле металлы. Несмотря на наличие других аналитических методов, разработка металлоиндикаторов является актуальной проблемой, так как иные методы (атомно-абсорбционная спектрометрия, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS), вольтамперометрия, ионоселективная мембрана, жидкостная хроматография-масс-спектрометрия) сложны в использовании или не столь селективны. Металлоиндикаторы же применяются даже при сверхмалых концентрациях, высокочувствительны, селективны, а методы их синтеза просты и дешевы.

Целью данной работы является получение и исследование металлоиндикаторов на основе тиазолсодержащих систем.

Задачи работы:

1. Провести обзор литературы по данной теме.
2. Разработать методику синтеза исходных соединений и методику оценки физико-химических параметров связывания металлов с гетероциклическими системами.
3. Провести синтез тиазолсодержащих гетероциклов и подтвердить их структуру с применением современных физико-химических методов.
4. Изучить комплексы, содержащие заданные лиганды и данную гетероциклическую систему.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Синтез тиазолсодержащих соединений

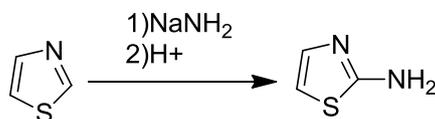
Известно большое число гетероциклических соединений. Это вещества циклического строения, в которых помимо атомов углерода содержатся другие элементы (N, S, O, P и т.д.). Среди всех гетероциклов особый интерес представляют тиазолы.

Тиазол – пятичленное органическое соединение, в котором помимо азота в положении 3 содержится сера в положении 1:

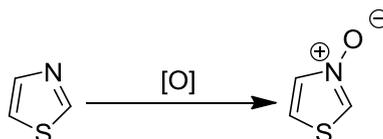


Особое строение тиазола объясняет у него наличие как нуклеофильных, так и электрофильных свойств. Молекула тиазола представлена ароматической 6П – \bar{e} системой. Химические свойства тиазола схожи со свойствами пиридина и тиофена: он также подвержен электрофильному замещению, хотя и не очень активному из-за N-протонирования или комплексообразования с кислотами Льюиса. Если же кислот Льюиса нет, например, в реакции галогенирования в бензоле, нуклеофилы идут в α – положение. Также тиазол может вступать и в реакции нуклеофильного замещения. В качестве примера можно привести реакцию Чичибабина, представленную на схеме 1:

Схема 1



Тиазол окисляется по азоту с образованием N-оксидов как показано на схеме 2:



Тиазол не подвергается восстановлению, но в то же время вступает в реакции с сильными восстановителями: под действием никеля Ренея тиазол десульфурезуется с образованием алифатических соединений, а борогидрид натрия превращает его в тетрагидротиазол. Производные тиазола встречаются не только в природе (тиамин или витамин В-1), но и входят в состав различных лекарственных средств, например пенициллина или фталозола (рисунок 1) [1].

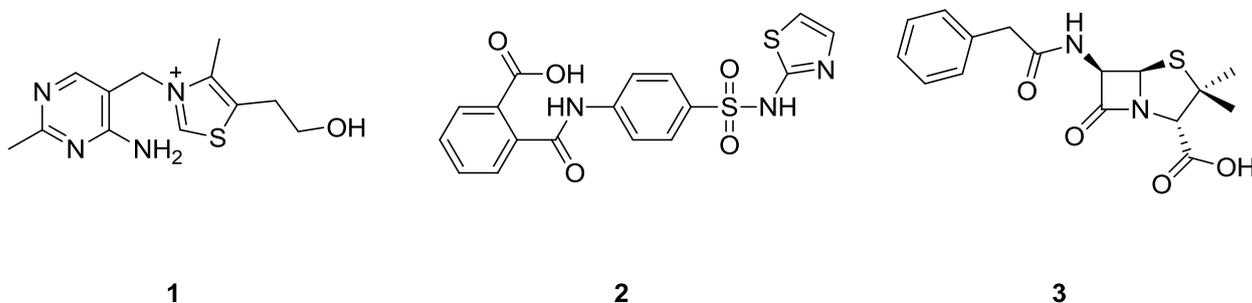
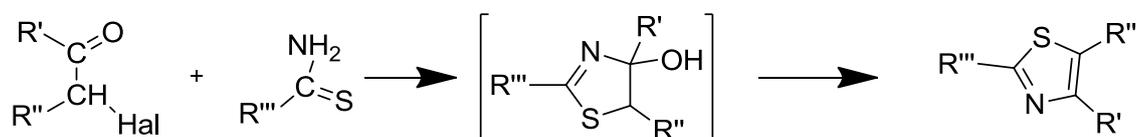


Рисунок 1 – 1 – витамин В-1; 2 – фталозол; 3 – пенициллин

В современной химии существует множество методов получения тиазолсодержащих соединений. Они могут включать в себя сборку тиазольного кольца или же получение соединений уже с готовым циклом.

Впервые синтезом замещенных тиазолов занимался Ганч еще в 19 веке. Хотя тиазолы не являются самостоятельным классом соединений, но играют решающую роль в органических фрагментах – наличием тиазольного компонента определяется биологическая активность всего соединения.

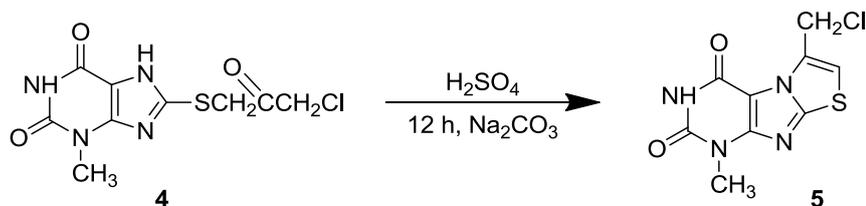
Наибольшее распространение получил одноименный синтез Ганча (схема 3) [2].



Метод заключается во взаимодействии альфа-галогенкарбонильного соединения и фрагментов с N-C-S связью (тиоамиды и тиомочевины) [3-6]. В результате получают разнообразные тиазолы, содержащие различные заместители.

Тиазол входит в большое число сложных органических молекул. В.М. Дианов в своей статье “Синтез замещенных 3-амино(тио)метил-6Н,8-метилтиазоло[3,2-F]ксантинов” синтезировал выше названные соединения (схема 4). Важно отметить, что практически все тиазолсодержащие соединения представляют интерес с точки зрения биологической активности и медицины. Например, данные вещества обладают антиагрегационным, противовоспалительным и противомикробным действием [7-9].

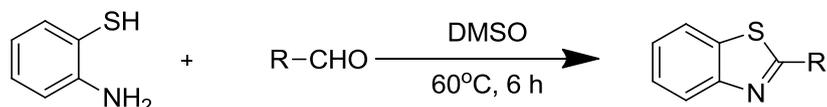
Схема 4



Анализируя литературу о синтезе тиазолсодержащих соединений, можно заметить, что спектр реагентов и растворителей для проведения синтезов очень велик. Поэтому часто ученые ставят перед собой задачу максимально оптимизировать метод получения для его эффективности и экономической выгоды. Группа ученых из китайских институтов химии разработала синтез 2-Арилбензотиазолов без катализаторов в ДМСО, где воздух выступает в роли окислителя [10] (схема 5). 2-Арилбензотиазолы, как и другие тиазолсодержащие молекулы, представляют интерес из-за своей биологической активности и широкого спектра медицинских свойств (противоопухолевые, противомикробные, противовоспалительные и др.). Это не единственный способ получения 2-арилбензотиазолов, но в других методах применяются сложные катализаторы и избыток окислителей, что может приводить к появлению побочных продуктов и снижению выхода целевых. Диметилсульфоксид же является недорогим, универсальным

апротонным растворителем, широко применяемым в органическом синтезе. Воздух также является дешевым эффективным нетоксичным окислителем, который не вызывает побочных реакций.

Схема 5

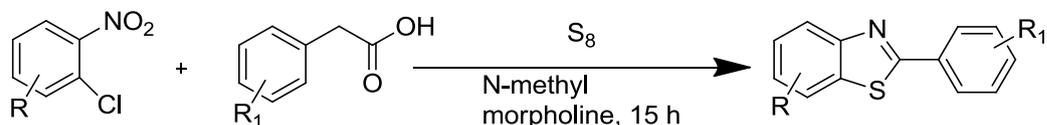


Химики из Китая оценили влияние растворителей, температурного режима, возможных субстратов. В качестве заместителей для этой реакции применимы ароматические альдегиды, галогены, как электронодонорные, так и электроноакцепторные группы. Стерические эффекты оказали малое влияние. По сравнению с известными в литературе методами, данный синтез отличается мягкими условиями, отсутствием катализатора. Учёные также сделали предположения о механизме реакции. Хотя исследования в настоящий момент продолжаются, практические данные показали, что происходит взаимодействие с дальнейшей циклизацией. Предполагается свободнорадикальный механизм.

За последние 10 лет ученые активно исследовали декарбоксилатные реакции в органическом синтезе, так как карбоновые кислоты являются относительно недорогими, широко распространенными соединениями, которые достаточно изучены и доступны. Этот метод синтеза подходит для конструирования углерод-углеродных связей. Множество научных работ написано о применении этого подхода с использованием металлического катализатора. Общие методы синтеза 2-арилбензотиазолов включают реакцию о-аминотиофенолов или бензотиазолов с альдегидами или эквивалентными соединениями, но эти методы могут осложняться потребностью в предварительной функционализации исходных реагентов, использованием металлов, избытком окислителя и трудностью проведения реакций (жесткие условия, длительное время). Группа ученых с Кафедры химии, Факультета естественных наук, Индусского университета Банараса в Индии разработали и описали стратегию получения 2-замещенных

бензотиазолов реакцией о-хлорнитроаренов и арилуксусных кислот в присутствии элементарной серы или N-метилморфолина в условиях отсутствия металлов и растворителей [11] (схема 6).

Схема 6

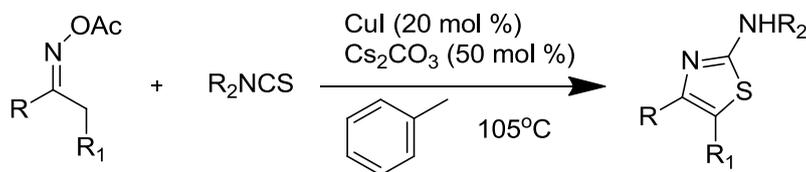


Меняя различные параметры реакции, были определены оптимальные условия для проведения синтеза. Повышение температуры при использовании K₂CO₃ в ДМСО хоть и привело к увеличению выхода продуктов, но не улучшило конечный результат. Ученые изучали влияние и других оснований, но лучший выход продукта дало использование N-метилморфолина без растворителей. Введение ортозамещенных арилуксусных кислот дало меньший выход продукта по сравнению с пара- или метазамещенными реагентами, возможно, из-за стерических затруднений. Аليفатические кислоты, такие как валериановая, гептановая и 3-(3,4-диметоксифенил) - пропановая кислоты, не вступали в реакцию в данных условиях. Чтобы получить представление о механизме реакции, было проведено несколько контрольных экспериментов по захвату радикалов. Радикальные поглотители, такие как ТЕМРО или ВНТ, полностью ингибировали реакцию в стандартных условиях. Затем на основании реакций и литературы был представлен вероятный механизм данной реакции. В присутствии элементарной серы и основания фенилуксусная кислота подвергается последовательному декарбоксилированию и экструзии серы с образованием радикального промежуточного соединения, которое при реакции с NO₂-группой о-хлор-нитроарена с последующей дегидратацией дает промежуточное соединение, которое в конечном итоге подвергается циклизации для получения желаемого продукта. Следовое количество тиамида также образуется в виде побочного продукта. Учёные из Индии разработали эффективный подход для получения 2-замещенных

бензотиазолов, основанный на декарбоксилатной окислительно-восстановительной циклизации с участием элементарной серы из хлорнитроаренов и арилуксусных кислот и свободный от использования растворителей, окислителя и металла.

За последние десять лет реакции окисления, катализируемые переходными металлами, были подробно исследованы и признаны хорошим методом для получения связи углерод-углерод и углерод-гетероатом. Но использование внешних окислителей приводит к тому, что эти реакции сопровождаются жесткими условиями реакции, невозможностью введения функциональных групп. Реакции, которые используют внутренние окислители, являются окислительно-восстановительно-нейтральными и не требуют внешних окислителей. Они имеют много преимуществ, таких как мягкие условия реакции, высокая селективность и широкий диапазон вводимых функциональных групп. Ученые из Школы химии и химической инженерии и Южно-Китайского технологического университета в Гуанчжоу написали научную работу о циклизации ацетилоксимов с изотиоцианатами, катализируемой медью, для получения 2-аминотиазолов [12] (схема 7). Получали различные 4-замещенные и 4,5-дизамещенные 2-аминотиазолы в мягких условиях. Под воздействием медного катализатора происходило расщепление связей N-O, активация связей sp^2 винила C-H и связей C-S / C-N. Следует отметить, что ацетилоксимы использовались не только в качестве субстрата, но и в качестве окислителя.

Схема 7



Таким образом, химики разработали эффективный 2-аминотиазольный синтез, катализируемый медью. Важно отметить, что реакция осуществлялась путем расщепления связи N-O и новых соединений C-S / C-N, наряду с активацией винильных sp^2 C-H-связей в мягких условиях.

1.2. Иминосодержащие соединения и методы их получения

В данной работе синтезировались гетероциклические системы, содержащие иминогруппу. Литературные сведения об методах их получения были проанализированы ниже.

1.2.1. Общие сведения об имидах

Имины – это органические соединения, содержащие фрагмент NR связи, соединенный двойной связью с атомом углерода (рисунок 2):

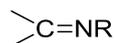
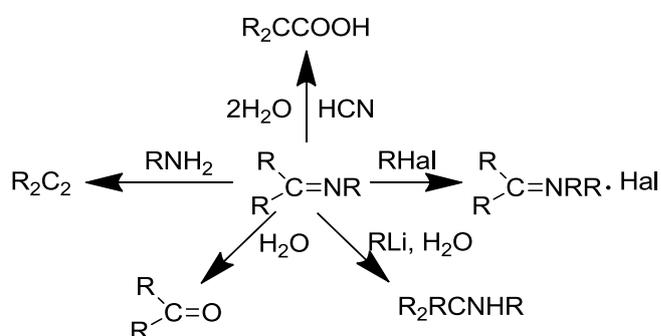


Рисунок 2 – Иминная связь

Имины проявляют нуклеофильные свойства за счет атома азота и электрофильные – за счет кислорода. Их слабые основные свойства позволяют в отсутствие воды протонироваться и алкилироваться по атому азота с получением иминовых солей. Реакции иминов с нуклеофилами весьма разнообразны (схема 8). Имины гидролизуются с образованием карбонильных соединений и аминов. Взаимодействие с аминами дает аминали. Реакция с цианистым водородом является аналогом реакции Штреккера и, в случае N-замещенных иминов, может служить методом синтеза N-замещенных α -аминокислот. Взаимодействие с реактивами Гриньяра и литийорганическими соединениями приводит к C-алкилированию иминов с образованием аминов.

Схема 8



Имины вступают в различные реакции циклоприсоединения, образуя с карбенами продукты-циклоприсоединения - азиридины, с кетенами идет циклоприсоединение с образованием азетидин-2-онов (рисунок 3):

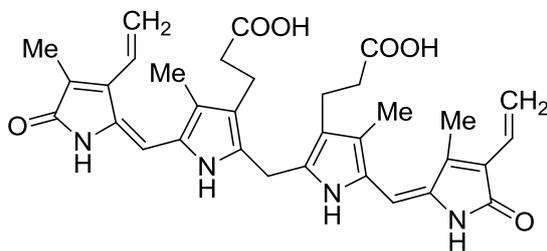


Рисунок 3 – Азетидин-2-он

С 1,3-диполярными соединениями образуются пятичленные гетероциклы – продукты циклоприсоединения.

Имины также могут выступать в роли диенофилов в реакции Дильса-Альдера (рисунок 4):

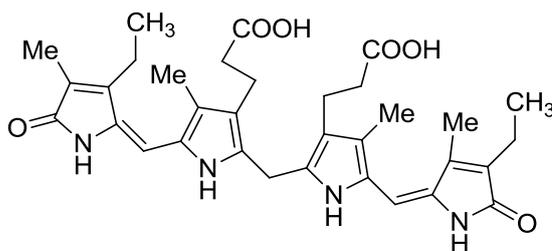
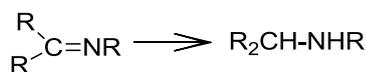


Рисунок 4 – Имин-диенофил

Под действием сильных восстановителей имины восстанавливаются до вторичных аминов (схема 9):

Схема 9



Имины, образованные из енолизирующихся карбонильных соединений, способны к имин-енаминной таутомерии (рисунок 5):

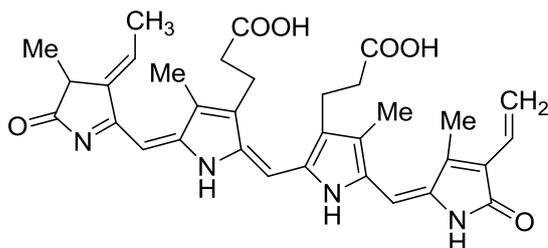
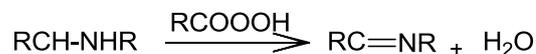


Рисунок 5 – Енаминная форма имина

Самый распространенный метод синтеза иминов – конденсация альдегидов и кетонов с первичными аминами. Имины также могут быть получены окислением вторичных аминов надкислотами (схема 10):

Схема 10



Или через образование N-хлораминов с дальнейшим отщеплением от них хлороводорода (схема 11):

Схема 11

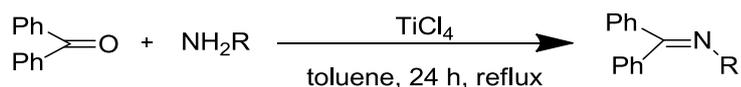


1.2.2 Синтез иминосодержащих соединений

За последние пять лет синтез иминосодержащих соединений исследуется многими учеными. Это является актуальной задачей в связи с применением этих соединений в качестве металлоиндикаторов, а также потребностью в максимально оптимизированных условиях реакции, доступных и дешевых катализаторах или их полном отсутствии.

В статье ученых из Барселоны рассказывается о синтезе эндо-членных орто-палладированных бензофенон-иминов [13]. Также в ней сообщается о противоопухолевой активности, взаимодействии с ДНК и ингибировании катепсина В. Бензофенон-имины получали реакцией конденсации между бензофеноном и соответствующим амином. TiCl_4 использовался в качестве кислоты Льюиса и сушащего агента (схема 12). Имины были получены с умеренным и высоким выходом. В дальнейшем полученные имины образовывали комплексы с палладием.

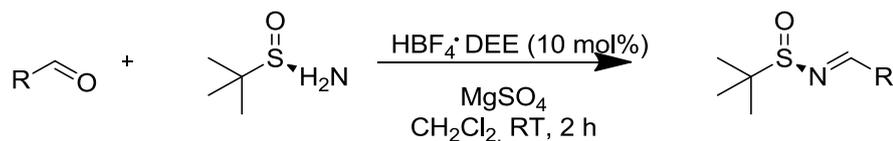
Схема 12



В другой статье за авторством Бьорна Бломквиста и Питера Динера рассматривалось $\text{HBF}_4 \cdot \text{DEE}$ -катализируемое образование сульфинилиминов, их синтез и механистические исследования [14]. Главное достоинство этого метода – применение мягкого катализатора: кислоты. Описанный способ

получения сульфинилиминов из третбутансульфинамида и ароматических или алифатических альдегидов подразумевает использование диэтилового эфира тетрафторборной кислоты (10 мол.%) в дихлорметане (схема 13). Реакции проводили при комнатной температуре и через 2 часа получали соответствующие сульфинилимины с высоким выходом.

Схема 13

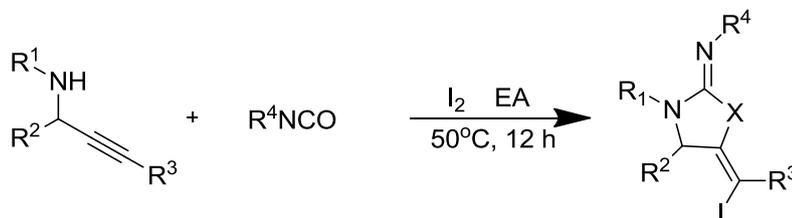


Хиральные сульфинамиды действуют как эквиваленты амина и используются в качестве универсальных хиральных вспомогательных веществ в асимметричном синтезе. Сульфинамидный реагент, обычно третбутансульфинамид, реагирует с альдегидами и кетонами с получением третбутансульфинилиминов с высокими выходами. Эти имины могут затем взаимодействовать с различными классами нуклеофилов, где третбутансульфинильный фрагмент действует как хиральная направляющая группа, дающая продукты с высокой стереоселективностью. Третбутансульфинилимины использовались в асимметричном синтезе универсальных строительных блоков, включая син- и анти-1,2- или 1,3-амино-спирты, α -разветвленные и α, α -диразветвленные амины и α - или β -аминокислоты и сложные эфиры.

Замещенные оксазолы, тиазолы и имидазолы являются важными структурными компонентами широкого спектра природных и фармакологических активных молекул. Эти гетероциклы также являются ценными промежуточными продуктами в органическом синтезе и полезными лигандами для металлоорганических соединений с интересными свойствами. Среди множества оксазолов тиазол и производные имидазола, оксазолидин-2-имины, тиазолидин-2-имины и имидазолидин-имины активно исследуются из-за их терапевтической ценности при заболеваниях, таких как MRSA и микобактериальный туберкулез. В статье китайских ученых описывается

получение доступа к оксазолидин-2-имин, тиазолидин-2-имин и имидазолидин-2-имин производным, содержащим экзоциклический галогеналкилен, посредством прямой галоциклизации между пропаргиламинами, гетерокумуленами и I₂ (NBS) [15] (схема 14).

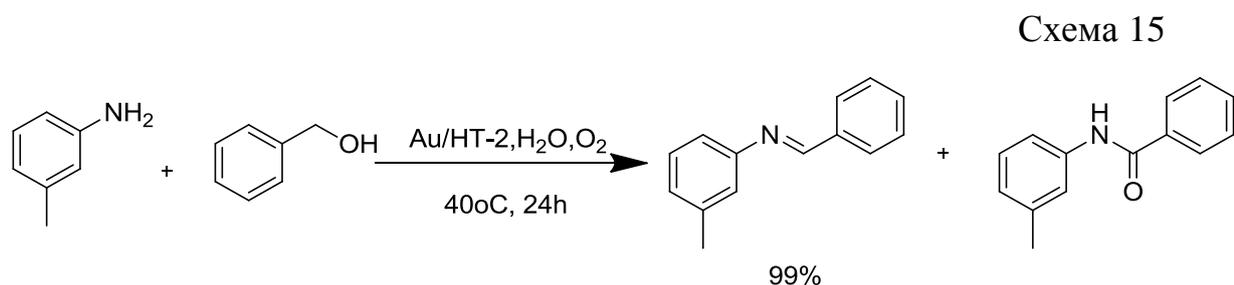
Схема 14



Синтез отличается своей простотой, дешевизной, эффективностью, отсутствием металлических катализаторов, одностадийностью синтеза, разнообразностью пятичленных гетероциклов с 1,3-дигетероатомами. Реакция протекает путем прямой трехкомпонентной галоциклизации пропаргиламинов, гетерокумуленов и I₂ (NBS). Как химизм, так и региоселективность циклизации пропаргиламинов и изоцианатов зависят от катализатора, а также от природы изоцианатов и пропаргиламинов. Существенное влияние на реакционную способность пропаргиламинов в отношении изоцианатов оказывает реакционная способность пропаргиламинов.

Для получения иминов эффективна конверсия аминов с альдегидами или кетонами. Но этот метод ограничен использованием дегидратирующих агентов или аппаратов. В последние 10 лет из-за его высокой эффективности синтез амидов и иминов посредством окисления связи спиртов с аминами быстро развивается. Спирт превращается в соответствующий альдегид путем каталитического окисления. Впоследствии гемиамираль образуется посредством сочетания амина и альдегида. Затем гемиамин превращается в амид или имин. Важно отметить, что для синтеза иминосодержащих соединений используется большое число разнообразных катализаторов. Гомогенные катализаторы показывают высокую активность для получения иминов из спиртов и аминов. Хотя они эффективны, у них есть недостатки,

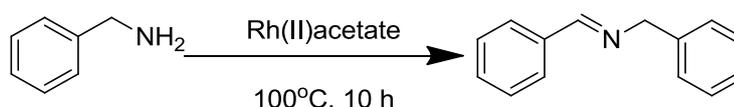
такие как зависимость от лиганда, сложность операции проведения и невозможность ее регулирования. Более эффективными и приемлемыми для реакции сочетания спиртов и аминов являются гетерогенные катализаторы. Несмотря на разработку катализаторов прямого соединения аминов и спиртов, когда в качестве исходных материалов используются ароматические амины и ароматические спирты, выход остается низким. В статье китайских ученых рассматривается синтез ароматических иминов и аминов, катализируемый Au/HT и NaF в качестве сокатализатора [16] (схема 15). Гидроталцит, особенно гидроталцит Mg-Al, широко используется в качестве катализатора в различных реакциях. Ученые доказали, что Au / HT является эффективным гетерогенным катализатором реакции сочетания ароматических спиртов и аминов. В результате были синтезированы амиды и имины с выходом до 99% с добавлением NaF в качестве сокатализатора или без него.



Возможно применение и других катализаторов. В статье Дилипа Кумара, Т. Ядава и Бхалчандры М. Бханаж рассматривается синтез иминов в мягких условиях, катализируемый родием [17]. Была разработана экологически безопасная методика синтеза в водной среде с использованием рециркулирующей каталитической системы Rh (II) ацетат /тринатрий-3-бис (3-сульфонатофенил)фосфанилбензолсульфонат. Система сохраняла каталитическую активность без значительной потери после пятикратного проведения реакции. Имины были синтезированы из бензиламинов с умеренным и хорошим выходом. Бензиламин нагревали с Rh (II) ацетатом при 100°C в течение 10 ч в мягких условиях, он подвергался

самоконденсации, обеспечивая соответствующий имин с хорошим выходом (схема 16). Впоследствии были синтезированы и другие производные. Производные бензиламина, богатые электронами, обладают высокой реакционной способностью и обеспечивают соответствующие продукты с хорошим выходом. Бензиламин с галогензаместителями также обеспечивал соответствующие имины с хорошими выходами, которые могут быть использованы для дальнейших преобразований ими́на.

Схема 16

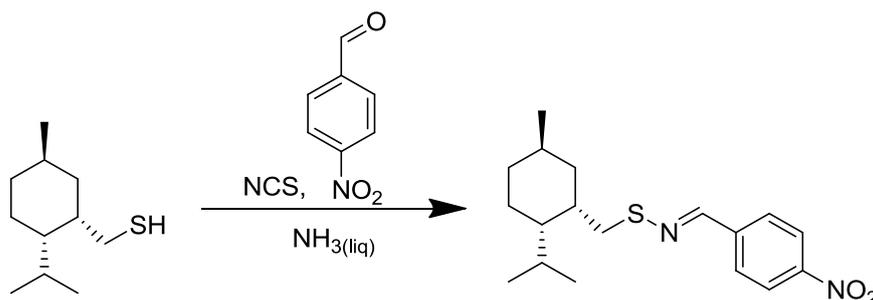


Ранее сообщалось об антиоксидантной способности тиазолов, некоторые производные иминов также проявляют антиоксидантные свойства. Низкомолекулярные природные, синтетические и полусинтетические антиоксиданты представляют собой соединения, различающиеся по структуре и происхождению и способные ингибировать процесс окисления радикальной цепи органических соединений. Антиоксидантная терапия используется для лечения многочисленных заболеваний, развитие которых в определенной степени зависит от свободнорадикальных процессов. Сегодня поиск новых высокоэффективных АО особенно актуален из-за загрязнения окружающей среды.

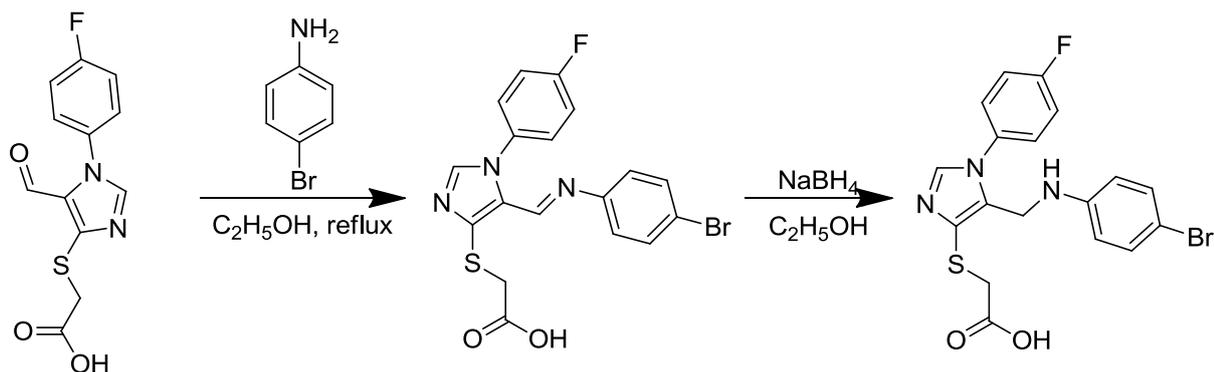
В статье русских химиков: Д. В. Судариковой, О. Г. Шевченко, С. А. Рубцовой, А. В. Кутчиной и др. рассматривается синтез и мембранные защитные свойства сульфанильных иминов, полученных из неопентана и изосорнановых тиолов [18] (схема 17). Сульфанил-имины, полученные из терпеновых тиолов и ароматических альдегидов, кажутся перспективными АО. Сульфанилимины могут реагировать с большим количеством активных окислителей из-за присутствия трех реакционных центров в их молекулах (атомы серы, азота и двойные связи). Циклические сульфанимины образуют стабильные иминильные радикалы, за которыми следует образование нитрила и внутримолекулярные рециклизации, которые могут поддерживать

перехват свободных радикалов. Присутствие терпена и ароматических фрагментов в структуре сульфанилиминов также может влиять на активность АО. Подводя итог, ученые подтвердили мембранную защитную и антиоксидантную активность сульфанилиминов, синтезированных с использованием H_2O_2 и ААРН-индуцированного гемолиза эритроцитов в качестве модели.

Схема 17



Существуют также работы, в которых синтез иминов служит для получения на их основе других более сложных биологически активных веществ. Одна из таких статей принадлежит украинским ученым и заключается в разработке препаративного метода синтеза {[5- (алкил(арил) аминометил)-1-арил-1Н-имидазол-4-ил]тио}уксусной кислоты [19]. Он основан на однореакторном взаимодействии [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тио]уксусной кислоты с первичными аминами с последующим восстановлением полученных иминов борогидридом натрия (схема 18). Исследование антиоксидантных свойств в экспериментах *in vitro* показали, что полученные вещества активны в диапазоне концентраций 10^{-1} - 10^{-3} моль /л.

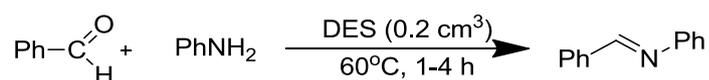


Вопрос об экологичности той или иной реакции является острой проблемой органического синтеза. Поэтому важны синтезы безопасные с точки зрения зеленой химии. Синтез азотсодержащих соединений в умеренных и безопасных реакционных средах без добавок и катализатора играет важную роль в органическом синтезе, а также в медицинской химии. Реакция конденсации первичных аминов с активными карбонильными соединениями в присутствии кислотного катализатора была впервые описана Хьюго Шиффом в 1864 году, и ее продукты часто упоминаются как основания Шиффа.

В статье Наджмедина Азизи и Махтаба Эдризид рассматривается экологически чистый синтез иминов, катализируемый глубоким эвтектическим растворителем. Глубокие эвтектические растворители (ГЭР) привлекли много внимания как передовые ионные жидкости. Они являются идеальными системами растворителей из-за устойчивости и практической привлекательности по сравнению с опасными органическими растворителями. Глубокие эвтектические растворители представляют собой смеси, которые состоят исключительно из катионов и анионов и имеют низкую температуру плавления, незначительное давление пара и высокую термическую и химическую стабильность. Глубокие эвтектические растворители распространены в зеленой химии из-за их доступности, отсутствия проблем очистки, возможности повторного использования и биоразлагаемости. Глубокий эвтектический растворитель на основе

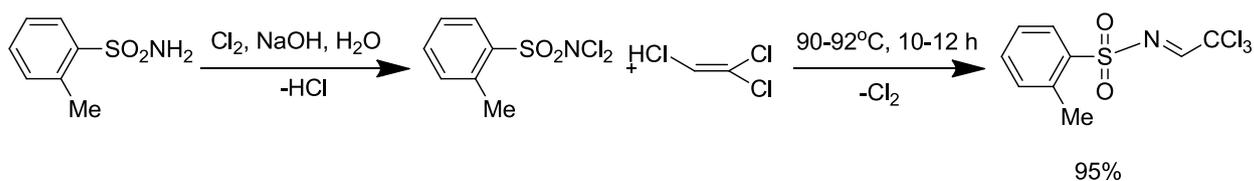
мочевины-холина является эффективным катализатором и реакционной средой для беспримесного синтеза иминов (оснований Шиффа) реакцией альдегидов с аминами и аммиаком с хорошим выходом (схема 19). Особенности этой работы были отсутствие внешних катализаторов и добавок, простая обработка, доступность и рециркуляция растворителя.

Схема 19



Помимо тонкого органического синтеза важен синтез химических соединений в промышленности. В статье Айзиной из Иркутского национального исследовательского технического университета рассматривается получение высокореакционных иминов из хлорорганического и сероорганического сырья для использования в производстве полезных продуктов. Взаимодействие дихлорамида с трихлорэтиленом позволяет в одну стадию с хорошим выходом (95%) осуществить синтез фенил-N-(2,2,2-трихлорэтилиден)-метансульфонамида (схема 20). В дальнейшем полученный имин при кислотном содействии вступает в реакцию региоселективного амидоалкилирования ароматических и гетероароматических соединений в качестве ключевого реагента. Он используется при создании селективных методов получения глубоко функционализированных пиразолов, изотиазолов, тиазолов, пиранов и других новых гетероциклических соединений, используемых в качестве потенциальных комплексообразователей, лигандов, N-H кислот, биологически активных соединений, реагентов для органической химии [20].

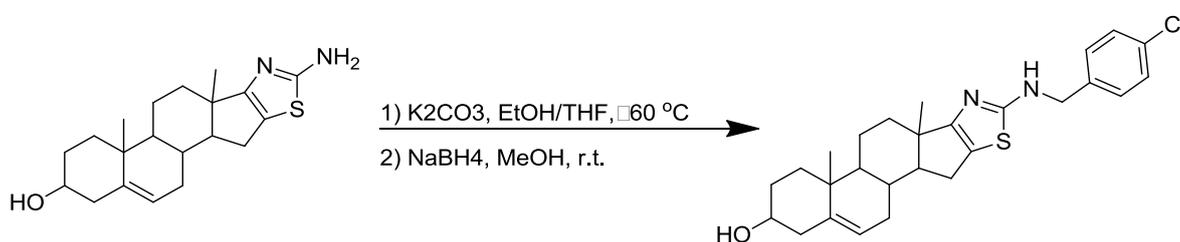
Схема 20



1.2.3. Синтез тиазолсодержащих иминов

В данной работе особый интерес представляет получение иминов, сопряженных с тиазолсодержащим фрагментом. В статье китайских ученых изучается синтез имидазо [2,1-b]тиазола, который является стероидным препаратом и проявляет биологическую активность, обладает противоопухолевыми свойствами [21]. Синтез стероидных тиазолиминов и соответствующих восстановленных продуктов проводился с добавлением ароматических альдегидов, K_2CO_3 , в EtOH / THF, а затем с добавлением $NaBH_4$ в MeOH (схема 21).

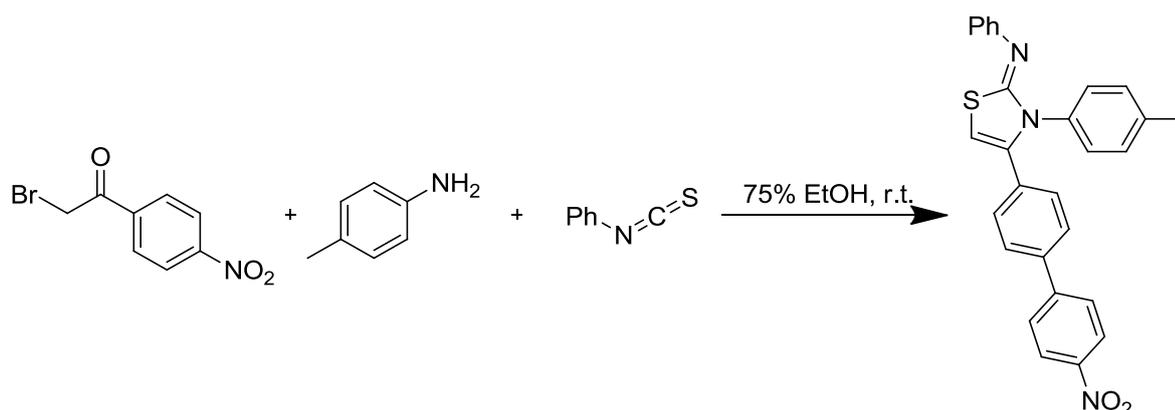
Схема 21



Для синтеза подобных молекул могут применяться экзотичные катализаторы и осуществляться многокомпонентные реакции (MCR), которые объединяют, по меньшей мере, три субстрата в качестве исходных компонентов для образования продукта, включающего наибольшее количество атомов каждого исходного компонента в одном реакторе. По сравнению с традиционными синтетическими способами MCR является более мощным инструментом с большей степенью превращения, экономией веществ, синтетической эффективностью, высокой селективностью и отличными выходами. Благодаря этим полезным признакам MCR в последнее время широко применяются в области синтетической химии для синтеза больших комплексов различных молекул. Учитывая биологическую значимость тиазолиминов, было затрачено много усилий для их создания. Хотя большинство способов получения тиазол-2-иминов являются эффективными, у них есть недостатки, описанные в литературе. Поэтому активно идет поиск новых, эффективных, легкодоступных зеленых катализаторов. В работе химиков из Китая впервые продемонстрирован новый трипсин-катализируемый трехкомпонентный синтез тиазол-2-иминов

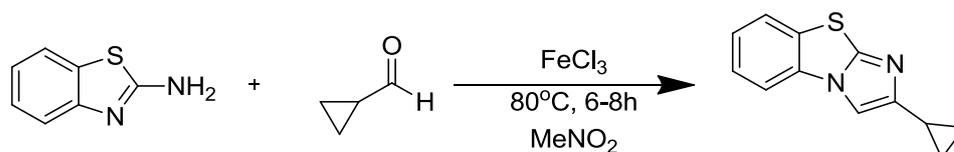
из первичных аминов, α -бромокетонов и изотиоцианата [22] (схема 22). Экспериментальные результаты показали, что трипсин играет ключевую каталитическую роль в этих MCR. Мягкие условия реакции, легкая обработка и хороший выход делают его полезным и практичным процессом для синтеза структурно разнообразных производных тиазол-2-имина и расширения применения трипсина в качестве биокатализатора.

Схема 22



В другой статье ученых из Кореи также применяется многокомпонентная реакция [23]. Раскрывается высокоэффективный подход к синтезу функционализированных производных бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазола из 2-аминобензотиазола, альдегидов и нитрометана с использованием катализатора FeCl_3 через реакцию многокомпонентной каскадной связи (MCC) в условиях отсутствия растворителя с хорошими выходами (схема 23). Учитывая легкодоступность исходных материалов, экспериментальную простоту реакций и важность бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазола, особенно в медицине и науке, эта методология может стать очень полезным инструментом для химиков.

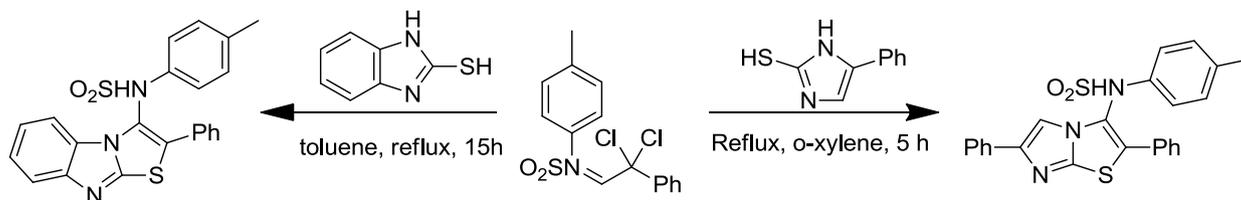
Схема 23



Помимо биологической активности производные аннулированных гетероциклических соединений являются полезными реагентами в

гетероциклической химии и могут быть превращены в другие производные. В работе русских химиков из Сибирского отделения Российской академии наук изучается реакция 2-меркаптоимидазолов с N-(сульфонил)фенилдихлорацетамидами, которая приводит к образованию N-(2-фенилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-ил)аренсульфонамидов или N-(2-фенил[1,3]тиазоло[3,2-a]бензимидазол-3-ил)аренсульфонамидов [24] (схема 24). К преимуществам данного способа получения производных имидазотиазола и тиазолобензимидазола относятся доступность исходных реагентов, одностадийность процедуры, отсутствие катализатора и высокую селективность. Ранее известные методы никогда не использовались для получения сульфоиламинозамещенных производных, содержащих фармакофорные сульфонамидные группы. Предложенный метод дополняет известные литературные источники и расширяет сферу действия функционализированных производных имидазотиазолов, которые теперь доступны для дальнейшего изучения биологической активности и других свойств.

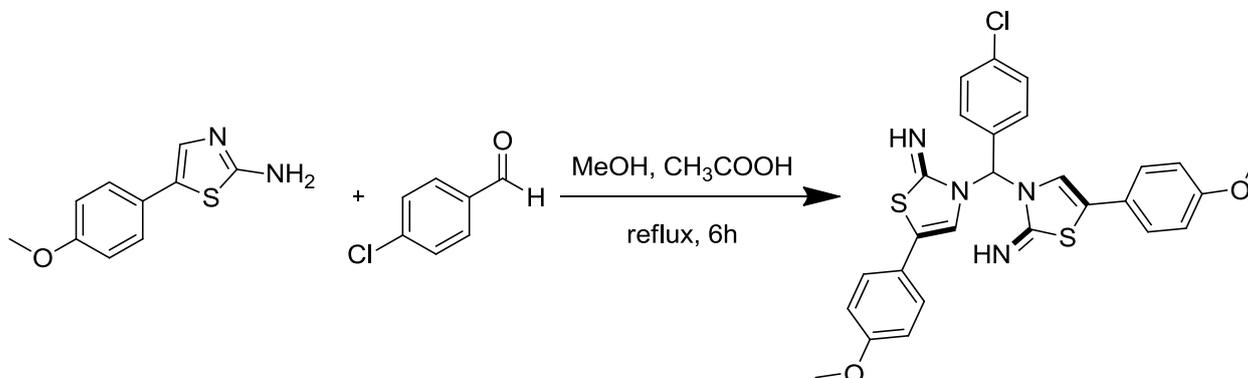
Схема 24



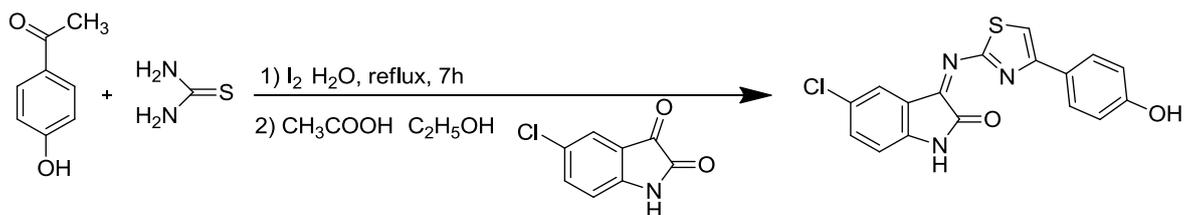
Разработка эффективных и новых химических реакций, позволяющих быстро и напрямую строить сложные и разнообразные молекулы из доступных и недорогих исходных материалов, стоит на переднем плане синтетической химии, а также имеет огромное значение в промышленных процессах. В статье Раджана Абрахама и Пракаша Периакапуппана были впервые хемоселективно синтезированы арил-бис-(тиазол-2-имин)-метаны необычной реакцией между 5-арилзамещенными 2-аминотиазолами и ароматическими альдегидами в мягких условиях с превосходным выходом с использованием в качестве катализатора недорогой и легко доступной

уксусной кислоты [25] (схема 25). Это было осуществлено посредством образования N-C-связей в реакции конденсации и нуклеофильного присоединения.

Схема 25



Производные тиазолиминов применяются в медицине. Туберкулез (ТБ) считается самым разрушительным инфекционным заболеванием, вызванным различными видами микобактерий. Первичный источник инфекции туберкулеза - жизнеспособные туберкулезные бактерии, попадающие в окружающую среду при кашле, чихании, крике и пении больного с активным туберкулезом, воздух загрязнен этими бактериями. Ряд кандидатов против туберкулеза неэффективен против этого заболевания из-за развития резистентных штаммов. В докладе индийских химиков описывается синтез гибридов изатин-тиазола, связанных иминовой связью на основе принципа молекулярной гибридизации, и оценивается их противотуберкулезная активность [26] (схема 26). Присутствие пара-замещенной гидроксильной группы в фенильном кольце упомянутого соединения улучшает растворимость. Сочетание парафенилзамещенного тиазола с изатином дало многообещающие результаты в отношении противотуберкулезной активности, и для получения более эффективных противотуберкулезных соединений необходима их дальнейшая модификация. Было предположено, что комбинация большей группы доноров электронов и водородной связи в 4-м и 6-м положениях системы фенила и изатина может генерировать более перспективные противотуберкулезные кандидаты.



1.3. Свойства, область применения иминосодержащих соединений

Ранее уже обозревалась статья о получении иминов, которые в дальнейшем образовывали комплексы с палладием [13]. Они представляют большой интерес с точки зрения применения. В статье была проанализирована противоопухолевая активность, взаимодействие с ДНК и ингибирование катепсина В палладиевых соединений. Значения IC_{50} позволили установить качественную взаимосвязь между их структурой и противоопухолевой активностью. Соединения **6**, **7** и **8** были наиболее активными (рисунок 6). Соединения **6**, **7** и **8** были примерно в 4 раза более активными, чем цисплатин. Некоторые из этих комплексов изменяли третичную структуру ДНК аналогично цисплатину, но при более высокой концентрации, и большинство цитотоксических препаратов не проявляли высокой эффективности в качестве ингибиторов катепсина В.

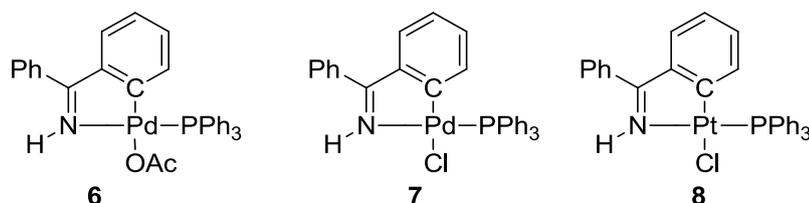


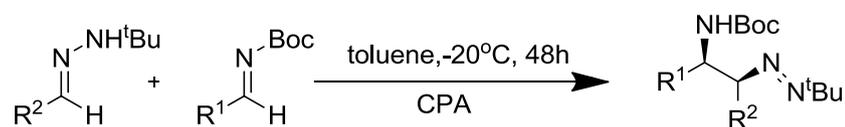
Рисунок 6 – Соединения, проявляющие противоопухолевую активность

Имины признаны важными промежуточными продуктами в органическом синтезе, особенно для получения биологически активных азотсодержащих природных продуктов и фармацевтических препаратов. Из-за электроотрицательности атома азота исследования свойств иминов сфокусированы в основном на электрофильности связи $C=N$.

К таким исследованиям относится работа Ян Ван, Цянь Ван и Джиинг Чжу [27]. Она посвящена органокаталитическому нуклеофильному присоединению гидразонов к имиnam. В результате энантиоселективно

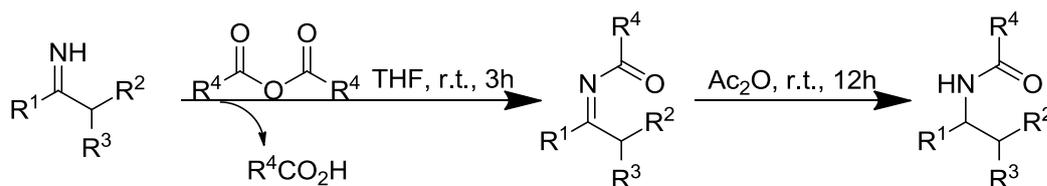
получаются вицинальные диамины. В присутствии каталитического количества хиральной фосфорной кислоты нуклеофильное присоединение N-монозамещенных гидразонов к N-Вос-иминам дает дифференциально защищенные вицинальные диамины в форме b-амино-N, N'-диалкилдиазенов с превосходными выходами, высокой диастерео- и энантиоселективностью (схема 27). Эта каталитическая асимметричная реакция представляет собой первый пример, в котором N-алкилгидразоны служат в качестве азо-карбанионных эквивалентов для обеспечения вицинальных диаминов с контролем двух смежных стереоцентров. Аддукты легко превращаются в монозащищенные или свободные диамины и их производные.

Схема 27



Напротив, имеются работы об использовании иминов в качестве N-нуклеофилов. Большинство из них относятся к реакциям, связанным с имидами, которые выступают в качестве промежуточных соединений. Однако N-незамещенные (NH) имины редко выступают в качестве нуклеофилов. Причиной отсутствия работ об NH-имидах является предвзятое мнение об их ограниченной доступности и нестабильности. NH-амины выступают как промежуточные соединения без возможности изоляции (или обнаружения) в большинстве случаев. В статье ученых из Кореи сообщается о применении нуклеофильности NH-иминов для получения полезных N-ацилиминов и энамидов в реакции с ангидридами кислот (схема 28) [28].

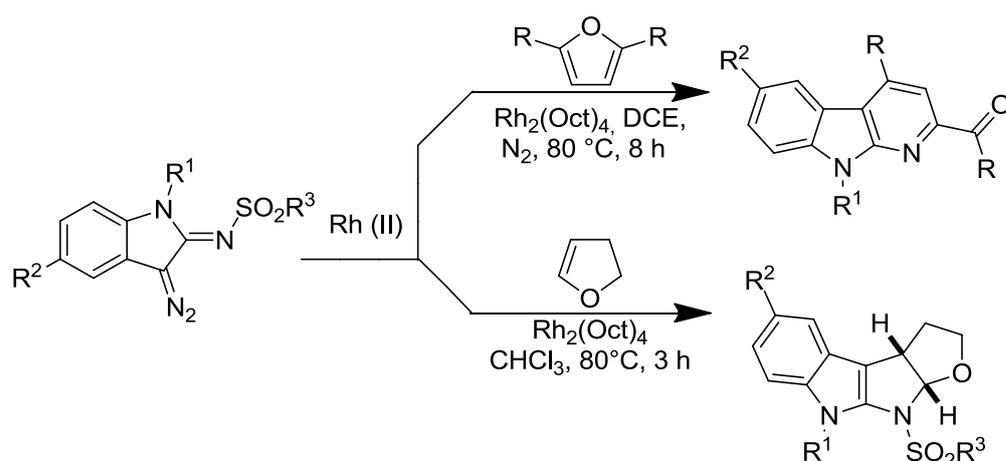
Схема 28



Имины применяются также для получения сложных гетероциклических молекул, такие как производные индола. Индол и его

производные являются важными каркасными молекулами в природных соединениях, фармацевтических и оптоэлектронных материалах. Их уникальные функции и структурные особенности дали толчок для новых современных синтетических методов, включая конструкцию индольных скелетов и функционализацию индольных колец. α -иминородиевый карбен является ценным промежуточным звеном в органическом синтезе из-за легкого образования из 1-сульфонил-1,2,3-тразола и эффективности превращений в широкий спектр органических соединений. Ученые из Чжэцзянского университета в Ханчжоу исследовали класс индол-внедренных альфа-имино родиевых карбенов *in situ*, полученных из 3-диазоиндолин-2-иминов, в присутствии катализатора – родия [29]. На этих карбенах родия была реализована серия реакций, таких как арилирование, циклопропанирование, вставка N-H связи. Эти превращения давали различные производные индола. В последней работе химиков сообщается о катализируемом родием синтезе 9H-пиридо[2,3-b]индолов и тетрагидрофуоро[3', 2'- 4,5]пирроло[2,3-b]индолов из 3-диазоиндолин-2-иминов через индол-внедренное альфа-имино родиево-карбеновое промежуточное соединение (схема 29).

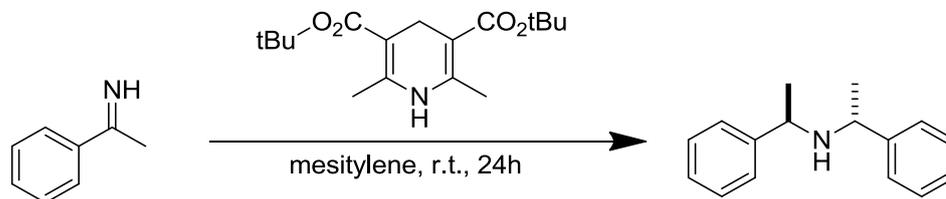
Схема 29



Имины применяются для получения различных аминов. Ученые из Германии сообщают об альтернативном подходе, который включает в себя высоко диастереоселективную и энантиоселективную редуцирующую

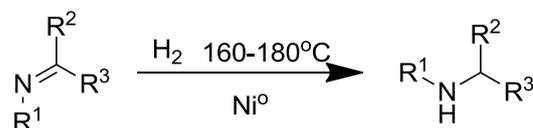
конденсацию N-H иминов, катализируемую киральным дисульфониимидом (DSI), с применением эфиров Ханцша в качестве источника водорода (схема 30) [30].

Схема 30



Имины используются не только в лабораторном синтезе, но и в промышленных масштабах, для получения аминов. В статье Ю. В. Попова, В. М. Мохова, К. В. Щербаковой, Т. М. Давыдовой рассматривается реакция гидрирования иминов в проточном реакторе вытеснения в присутствии наночастиц никеля [31] (схема 31). Достоинством этого исследования являются мягкие условия. Чаще всего, амины получают под воздействием высоких температур и давления, с применением сложных металлокомплексных катализаторов. В данном случае температура не превышает 180°C, реакция проводится при атмосферном давлении, а в качестве катализатора используются наночастицы никеля, иммобилизованные на твердые носители (активированный уголь). Эти факторы, а также возможность проводить одностадийный процесс гидроаминирования карбонильных соединений делают данную работу перспективной для химической промышленности.

Схема 31



1.4. Металлоиндикаторы

Металлоиндикаторы – вещества, при добавлении к которым металлов разной концентрации, способны менять свои свойства: цвет раствора, спектры поглощения другие физико-химические характеристики.

Существуют различные металлоиндикаторы. Например, металлохромные. Они применяются для химического анализа и используются для титрования. Для данной работы представляют интерес металлоиндикаторы на основе гетероциклов.

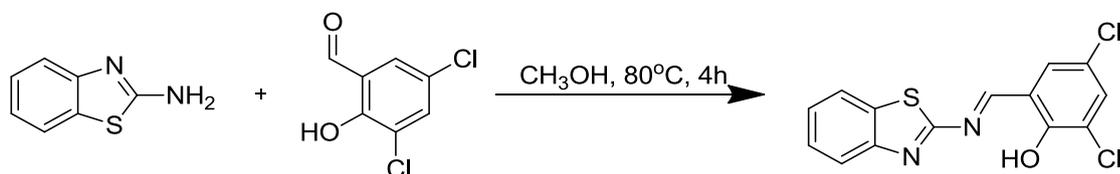
За последние два десятилетия дизайн и синтез новых высокочувствительных и оптически селективных металлоиндикаторов подвергся высокому вниманию из-за их большого потенциала в биологических и экологических применениях.

Среди различных ионов металлов цинк является вторым по распространенности. Он играет решающую роль в различных биологических процессах в организме человека, таких как транскрипция генов, каталитические кофакторы передачи нейронных сигналов и регуляция металлоферментов. В промышленности цинк используется для предотвращения коррозии и в электротехнической, автомобильной и машиностроительной промышленности. Оксид и сульфид цинка широко применяются в фармацевтических, лакокрасочных отраслях промышленности, производстве косметики и мыла. Но воздействие высоких концентраций иона Zn^{2+} может вызвать опасные последствия. Доступны различные аналитические инструментальные методы для определения концентрации ионов металлов, такие как вольтамперометрия, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS), жидкостная хроматография, атомно-абсорбционная спектрометрия. Но эти методы имеют ограничения, такие как дорогостоящий инструмент, экспертная обработка и менее эффективное исследование клеток *in vivo*. Оптические химические датчики (колориметрические и флуориметрические) и ПВХ-мембранный электрод обладают такими преимуществами, как быстрота реакции, высокая чувствительность и селективность, низкая стоимость и онлайн-мониторинг.

В рамках исследовательской работы ученые из Индии создали новый хемосенсор ВТ-1 с бензо[d]тиазольной частью для обнаружения иона цинка [32]. Они синтезировали новый 2 - ((бензо [d] тиазол-2-илимино) метил) -4,6-

дихлорфенол (BT-1) для обнаружения иона цинка в метаноле (схема 32). Хемосенсор (BT-1) продемонстрировал видный невооруженным взглядом эффект “наличия-отсутствия” чувствительности в присутствии иона цинка с образованием стехиометрического комплекса 1: 1.

Схема 32



Другое часто встречающееся в земной коре соединение – это алюминий. Он составляет около 8% массы земли и широко используется во многих отраслях промышленности. Почти все современные зеркала и линзы телескопов сделаны с использованием тонкого отражающего покрытия из алюминия на задней поверхности листа флоат-стекла. Другими применением алюминия являются линии электропередачи. Самая последняя разработка в области применения алюминия – это производство алюминиевой пены, которая используется в транспортных туннелях и в космических шаттлах. Длительное потребление алюминия высокой концентрации может вызвать серьезные проблемы со здоровьем, такие как повреждение нервной системы и болезнь Альцгеймера. Для обнаружения ионов Al^{3+} в последние десятилетия флуоресцентный метод наиболее популярен благодаря своей простоте, высокой чувствительности и селективности, обнаружению невооруженным глазом и потенциальному использованию в медицинских и экологических исследованиях.

Во время синтетических исследований азосоединений химики из Индии обнаружили, что азосоединение 1-(2-пиридилазо)-2-нафтол (PAN) (рисунок 7), полученное ими, сильно и селективно взаимодействует с ионами алюминия [33]. Полученный лиганд может быть использован для качественного и количественного определения ионов алюминия как методом колориметрии, так и флуоресцентной спектрофотометрии. Однако метод флуоресценции демонстрирует более высокую селективность и может быть

использован для оценки концентрации ионов алюминия (III) с пределом обнаружения $1,81 \times 10^{-8}$ М. Рецептор также может быть использован для обнаружения ионов алюминия (III) в различных образцах в УФ-свете, даже невооруженным глазом.

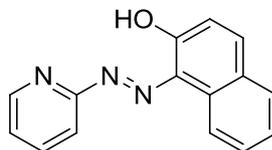


Рисунок 7 – PAN

В другой статье химиков из Индии использовались простые синтезы для разработки флуоресцентных хемосенсоров, содержащих тиазол: 2- (4-фенил-1,3-тиазол-2-илиминометил) фенол (L1) и 1- (4-фенил-1,3-тиазол-2-илиминометил) нафталин-2-ол (L2) для обнаружения ионов Al^{3+} в области низких концентраций [34]. Тиазольные основания Шиффа L1 и L2 обладают флуоресценцией с ионами Al^{3+} в растворе метанола (рисунок 8). Оба зонда имеют хорошие пределы обнаружения ионов Al^{3+} с $1,0 \times 10^{-6}$ М (L1) и $7,5 \times 10^{-7}$ М (L2), что измерено методом титрования. Зонды (L1 и L2) отлично работают в качестве флуоресцентных хемосенсоров в диапазоне pH 5,0-13,5. Флуоресцентное поведение лиганд-алюминиевого комплекса не подвержено воздействию интерференции ионов металлов, за исключением ионов Ni^{2+} . Флуоресцентный эффект раствора исчезает в присутствии Ni^{2+} и EDTA. Кроме того, зонды L1 и L2 как в метаноле, так и в воде показывают ярко-зеленый (L1) и ярко-синий (L2) цвет с ионами Al^{3+} под УФ-лампой, что легко обнаружить невооруженным глазом.

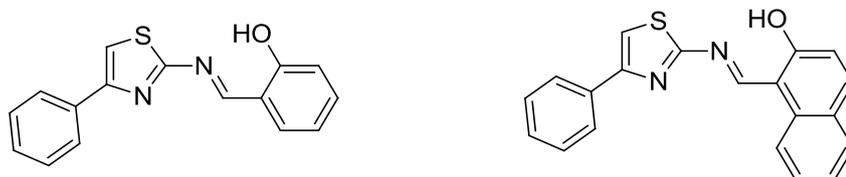


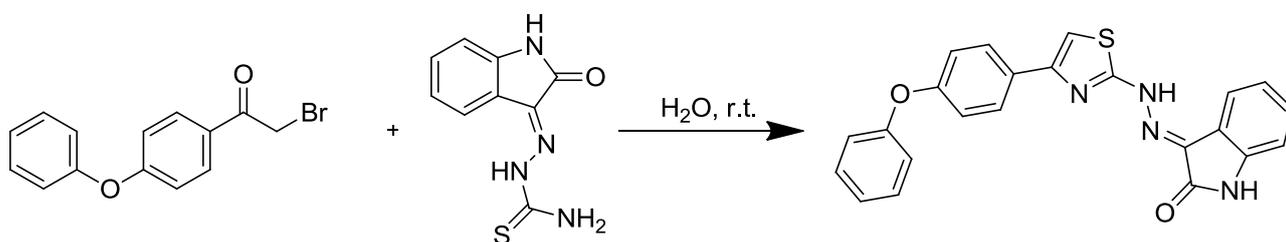
Рисунок 8 – Основания Шиффа L1 и L2

Селективное распознавание и зондирование анионов с использованием нейтральных молекул в качестве рецепторов - одной из важнейших областей химии из-за важности анионов в биологических, химических,

промышленных и экологических процессах. Учитывая особое значение анионов, важно создать новые анионные датчики или разработать новые методы для обнаружения анионов. Было разработано несколько анионных датчиков, содержащих различные фрагменты для фторида, бензоата, гидросульфата (бисульфата) и пирофосфатных анионов. Фторсодержащий анион является одним из наиболее важных, так как он играет решающую роль в стоматологической помощи и при лечении остеопороза. Однако избыток фторид-аниона вызывает несколько серьезных заболеваний, таких как разрушение костей (флюороз), распад коллагена, снижение активности щитовидной железы и нарушение иммунной системы.

Химики из Турции описали синтез и структурную характеристику 2,3-индоледион-3-тиосемикарбазон (TSCI) и синтезировали с высоким выходом новое соединение 3-(2-(4-(4-феноксифенил)тиазол-2-ил) гидразоно)индолин-2-он (FTHI) [35] (схема 33). Его способность связываться с анионом определяли спектрофотометрическими и вольтамперометрическими методами. Результаты этих исследований показали, что FTHI обладает селективностью для фторид-аниона относительно других анионов в ацетонитриле. FTHI делает возможным обнаружение невооруженным глазом при комнатной температуре.

Схема 33

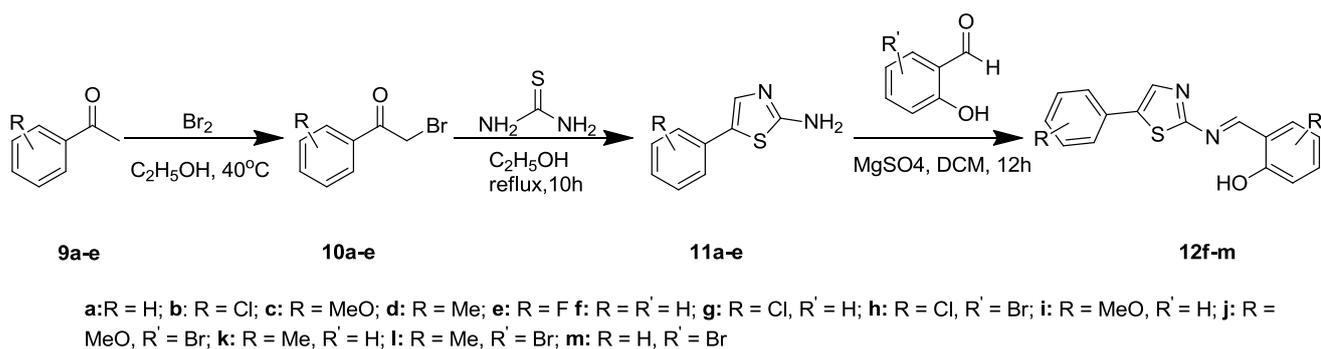


2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

2.1. Синтез металлоиндикаторов

В результате обзора литературы по данной теме был осуществлен синтез оснований Шиффа на базе гетероциклических систем, который состоял из трех стадий, последняя из которых является ключевой (схема 34).

Схема 34



На первой стадии осуществлялось бромирование замещенного ацетофенона **9** под действием молекулярного брома в этиловом спирте при нагревании. Далее замещенный бромацетофенон **10** участвовал в синтезе Ганча с тиомочевинной, что привело к построению тиазольного цикла. Реакция вновь осуществлялась в этиловом спирте, реакционная смесь подвергалась кипячению в течение 10 ч., после чего продукт **11** высаживали при помощи насыщенного раствора NaHCO_3 . На последней стадии синтеза реакцией конденсации первичного амина **11** с активным карбонильным соединением, а именно с салициловым альдегидом, получали основания Шиффа **12**. В качестве растворителя использовали DCM, реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Это позволило нам получить серию замещенных иминов – аминотиазолов **12f-m** с хорошими выходами(54-99%).

Строение полученных соединений **12f-m** было подтверждено с применением ЯМР- ^1H и ЯМР- ^{13}C спектроскопии, а также данных ИК-спектроскопии. В случае ИК-спектроскопии для получаемых прекурсоров иминов - аминотиазолов **11a-e** наблюдались полосы поглощения в районе

3400-3500 cm^{-1} свойственные первичным аминам, а также полосы в районе 720-650 cm^{-1} характерные для C-S связей.

Для финальных продуктов картина несколько отличается. Например, для соединения **12f** (рисунок 9) исчезает полоса характерная для аминосоединений, но имеет место быть чётко выраженная полоса в районе 1690-1720 cm^{-1} , свойственная иминосоединениям. В области 3500 cm^{-1} возникает ряд широкополостных сигналов, которые указывают на наличие гидроксильной группы.

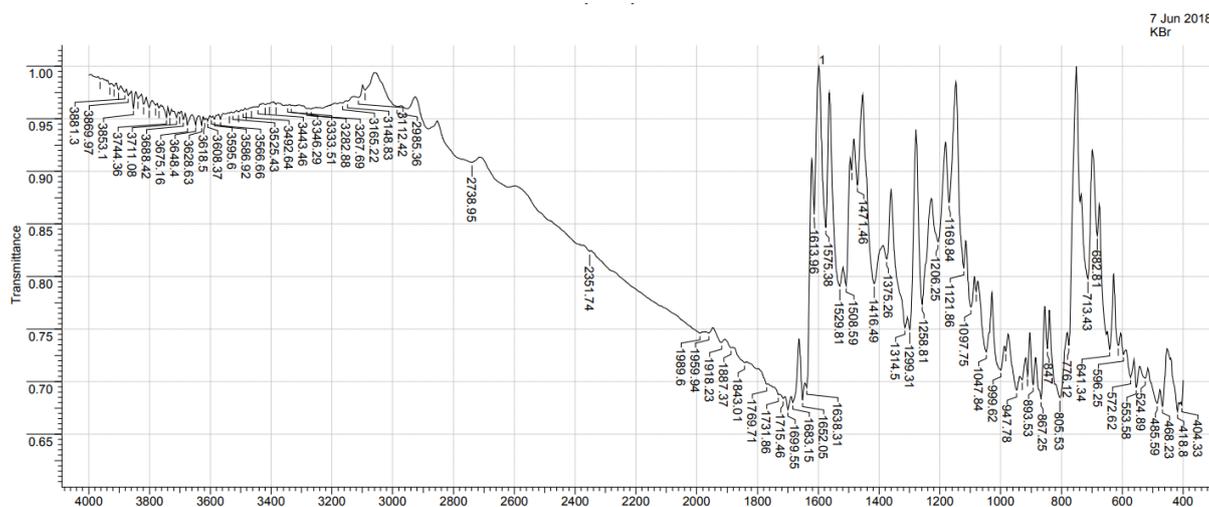


Рисунок 9 – Спектр для соединения **12f**

Для спектров ЯМР ^1H финальных соединений **12f-m** наблюдаются характерные синглеты в области 8.0 м.д., что соответствует сигналу от C- H_5 протона тиазольного цикла. Также имеют место все другие характерные сигналы.

В спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются синглеты в слабом поле 140-170 м.д., что соответствует атомам углерода в гетероцикле. Прочие области спектра содержат характерные мультиплеты для замещенных бензолов.

2.2. Оптимизация условий

Для проведения реакции могли быть использованы различные растворители, такие как метиловый спирт, ацетон, вода и этиловый спирт. В соответствии с литературными источниками на последней стадии синтеза применяется этиловый спирт. Но экспериментальные данные были неудовлетворительны: ВЭЖХ-контроль показал низкую чистоту продуктов,

конечный продукт содержал много примесей, выходы реакции были низкими. Поэтому было сделано предположение, что наличие этилового спирта плохо сказывается на процессе конденсации иминообразования. В результате, в качестве растворителя был использован DCM при комнатной температуре. Анализ чистоты продуктов реакции, а также контроль хода реакции осуществлялся с помощью жидкостного хроматографа Agilent Technologies 1220 Infinity LC. В качестве элюента была использована бинарная смесь ацетонитрил: вода в соотношении 8 к 2, анализ проводился на колонке Zorbax Eclipse Plus C₁₈ (4,6 × 100 мм, размер частиц сорбента 5 мкм). Контроль проводился на длинах волн соответствующим максимумам поглощения исходных веществ, а также максимумам поглощения реакционной смеси или продуктов реакции. Максимумы поглощения веществ определялись с использованием спектрофотометра Unicо UV 2800.

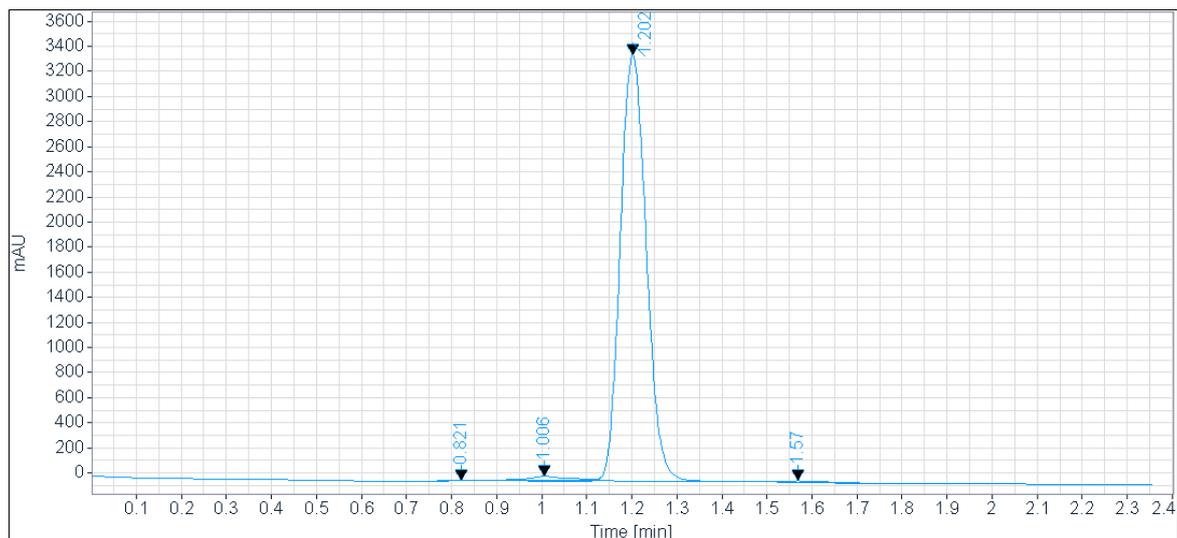


Рисунок 10 – Пример хроматограммы соединения **12f**

2.3. Анализ металлоиндикаторов

После осуществления синтеза продуктов и анализа литературы была рассмотрена вероятность, что данные соединения являются металлоиндикаторами. Для того чтобы оценить их практическую применимость, мы приготовили 0.01 М растворы полученных веществ в этиловом спирте. В полученные растворы добавили различные металлы с концентрацией 5×10^{-5} моль/л. В соответствии с литературными источниками

полученные растворы должны были значительно окраситься, эффект виден невооруженным взглядом. На практике, однако, ничего подобного не наблюдалось. Растворы также не проявляли обещанных флуоресцентных свойств. Однако данные УФ – спектроскопии представляют интерес. Анализ металлоиндикаторов осуществлялся на спектрофотометре ПЭ-5400УФ.

Сначала был проанализирован незамещенный имин – **12f** (рисунок 11). Опираясь на график, можно предположить, что данный металлоиндикатор достаточно интенсивно связывался с Co, Al и Fe (показатель оптического поглощения A в диапазоне от 200 до 220 нм при связывании с Co на 0.384 ед. больше, чем у исходного соединения, с Al – на 0.331 ед.). Наибольший эффект достигался для железа (A больше на 0.607 ед.), но при этом нельзя назвать данное соединение строго селективным металлоиндикатором.

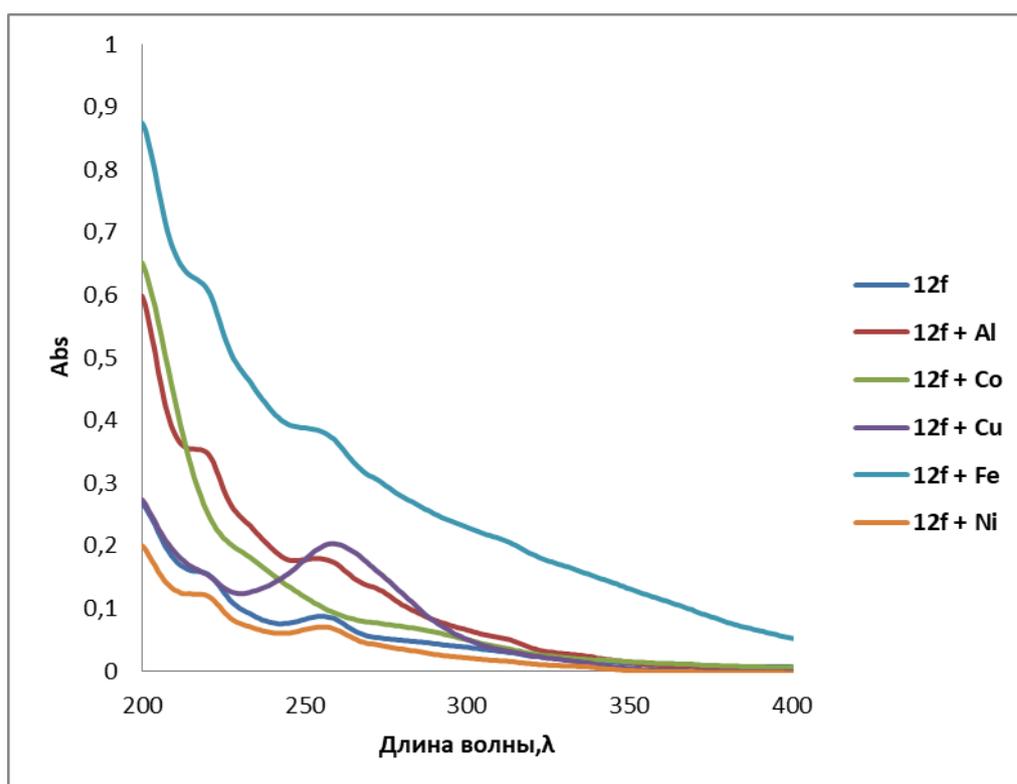


Рисунок 11 – УФ-спектр поглощения для **12f**

Другое соединение – **12m** менее интенсивно связывалось с Fe, с ним же наблюдалась максимальная величина оптического поглощения (рисунок 12). Сравнивая эти металлоиндикаторы, можно предположить, что введение

брома в бензольное кольцо отрицательно сказывалось на связывании **12m** с Fe (показатель оптического поглощения *A* в диапазоне от 200 до 220 нм на 0.176 ед. больше, чем у исходного соединения).

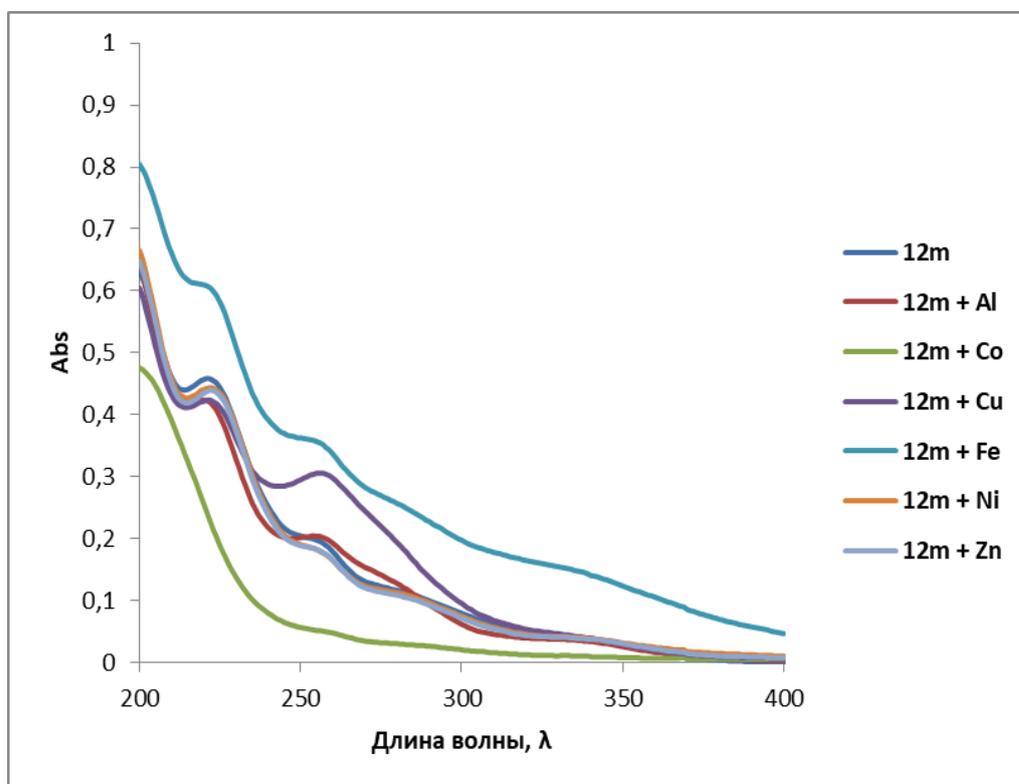


Рисунок 12 – УФ-спектр поглощения для **12m**

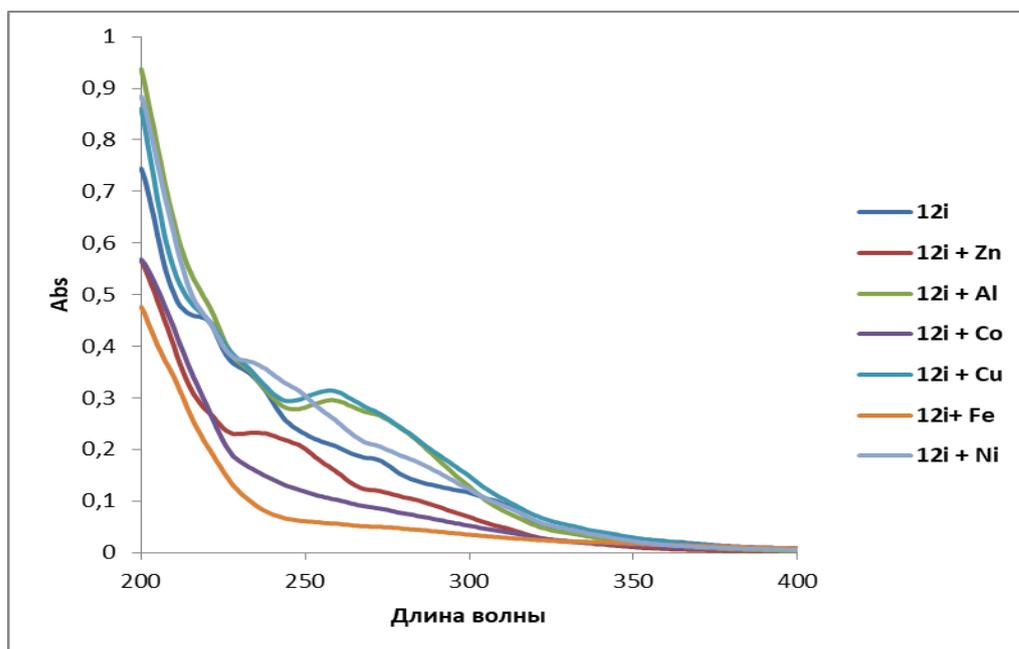


Рисунок 13 – УФ-спектр поглощения для **12i**

Соединение 12i интенсивно связывалось с такими металлами, как Fe, Co и Zn (A при 200 нм меньше на 0.2 ед., чем у исходного соединения). Однако наблюдалось это при низких значениях оптического поглощения (рисунок 13). Соединение 12j также связывалось с Zn и Co. Но максимальное оптическое поглощение и связывание наблюдалось именно для железа (рисунок 14) (A на 0.2 ед. больше, чем у исходного соединения в диапазоне от 200 до 220 нм). Следует отметить, что введение метоксильной группы положительно сказалось на связывающей способности этих двух металлоиндикаторов.

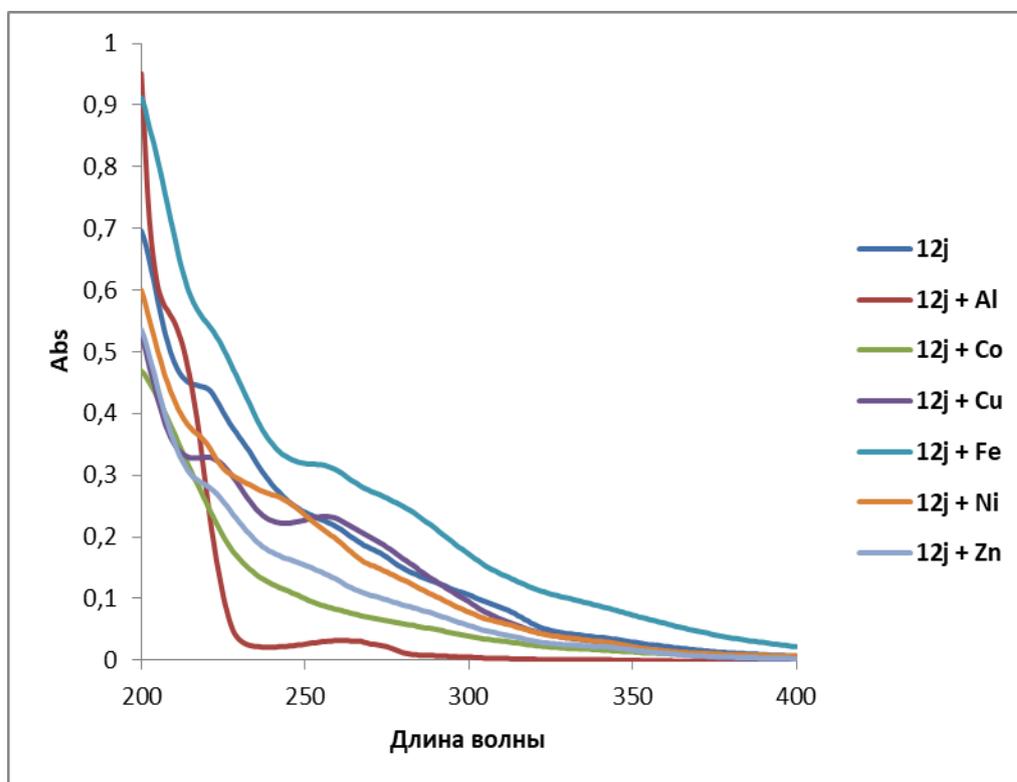


Рисунок 14 – УФ-спектр поглощения для 12j

Исходя из всех полученных данных, можно сделать вывод, что полученные металлоиндикаторы не достаточно селективны, но при этом откликались почти на все металлы при сверхмалых концентрациях. Стоит отметить, что введение брома в бензольное кольцо отрицательно сказывалось на связывающей способности иминов. Кроме того, все вышеуказанные металлоиндикаторы активно отзывались на железо. Следовательно,

полученные соединения можно использовать в качестве комплексообразователей железа.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Реагенты и оборудование

Использованные в данной работе реагенты применялись без специальной предварительной подготовки. ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1201 в таблетках KBr. ЯМР ¹H, ¹³C спектры сняты на Bruker Advance 500.

3.2. Синтез оснований Шиффа

3.2.1. Синтез α-бромкетонов

Типовая методика синтеза α-бромкетонов

К раствору 50 ммоль соответствующего ацетофенона в 30 мл этанола, предварительно подогретому до 40 °С, порционно добавляли 2.57 мл (8 г, 50 ммоль) бром. После добавления всего количества брома и обесцвечивания раствора смесь остужали, выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали. Затем промывали значительным количеством холодной воды.

2-Бром-1-фенилэтан-1-он (**10a**).

Выход 95%, т. пл. 49-50 °С.

2-Бром-1-(4-хлорфенил)этан-1-он (**10b**).

Выход 43%, т. пл. 95-99 °С.

2-Бром-1-(4-метоксифенил)этан-1-он (**10c**).

Выход 65%, т. пл. 70-72 °С.

2-Бром-1-(4-метилфенил)этан-1-он (**10d**).

Выход 42%, т. пл. 45-49 °С.

2-Бром-1-(4-фторфенил)этан-1-он (**10e**).

Выход 74%, т. пл. 45-49 °С.

3.2.2. Синтез тиазоламинов

Типовая методика синтеза тиазоламинов

Соответствующий α-бромкетон смешали с тиомочевинной (50ммоль), добавили 40 мл этилового спирта и кипятили 10 ч. Продукт высадили

постепенным добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 . Смесь остудили, выпавший осадок отфильтровали.

4-фенилтиазол-2-амин (**11a**).

Выход 42%, т. пл. 149-151 °С.

4-(4-хлорфенил)тиазол-2-амин (**11b**).

Выход 58%, т. пл. 149-151 °С.

4-(4-метоксифенил)тиазол-2-амин (**11c**).

Выход 53%, т. пл. 149-151 °С.

4-(4-метилфенил)тиазол-2-амин (**11d**).

Выход 80%, т. пл. 149-151 °С.

4-(4-фторфенил)тиазол-2-амин (**24e**).

Выход 5%, т. пл. 149-151 °С.

3.2.3. Синтез оснований Шиффа

Типовая методика синтеза оснований Шиффа

Вещество **11** смешали с трехкратным количеством MgSO_4 , добавили эквивалентное количество салицилового альдегида и DCM в качестве растворителя (60 мл). Перемешивали в течение 12 ч. Полученный осадок отфильтровали и отбросили. Фильтрат упаривали на роторном испарителе.

2-(((4-фенилтиазол-2-ил)имино)метил)фенол. Выход 54%, т.пл. 143-147 °С. ИК-спектр (KBr), cm^{-1} : 3700, 2350, 1700, 1570, 1470, 1170, 780, 470. Спектр ЯМР- ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц) : 7.01 (д, 1H, $J=7.8$), 7.40 (дд, 2H, $J=8.5, 2.1$), 7.48–7.41 (м, 4H), 7.62 (дд, 1H, $J=10.7, 8.8$), 7.92 (д, 2H, $J=7.4$), 9.45 (с, 1H), 12.22 (с, 1H). Спектр ЯМР- ^{13}C (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д. : 168.3, 165.7, 161.7, 152.8, 134.8, 134.3, 133.8, 128.8, 127.4, 126.3, 119.7, 118.5, 114.5, 112.4.

2-(((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)имино)метил)фенол. Выход 99%, т. пл. 93-96 °С. ИК-спектр (KBr), cm^{-1} : 3120, 2920, 1660, 1520, 1320, 1030, 880, 510. Спектр ЯМР- ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц) : 7.34 (дд, 2H, 8.4, 2.1), 7.44–7.58 (м, 4H), 7.64 (дд, 1H $J=10.6, 8.8$), 8.01 (дд, 2H $J=10.9, 8.7$), 10.02 (с,

1H), 12.10 (с, 1H). Спектр ЯМР-¹³C (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. : 167.1, 163.3, 161.6, 155.8, 134.8, 133.9, 128.9, 127.6, 126.4, 124.3, 118.4, 117.7, 112.4.

4-бром-2-(((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)имино)метил)фенол. Выход 96%, т. пл. 147-150 °С. ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3440, 2920, 1900, 1500, 960, 800, 640, 510. Спектр ЯМР-1H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц) : 7.40 (дд, 2H, J=10.8, 8.9), 7.45–7.68 (м, 4H), 7.82 (дд, 1H, J=7.9, 1.4), 8.33 (дд, 2H, J=5.4, 3.0), 11.99 (с, 1H). Спектр ЯМР-¹³C (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. : 168, 163.3, 160.5, 154.7, 134.8, 130.9, 128.6, 127, 125.2, 124.3, 120, 115.5, 112.4.

2-(((4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)имино)метил)фенол Выход 89%, т. пл. 102-107 °С. ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3440, 3120, 2030, 1660, 1570, 1360, 1060, 880. Спектр ЯМР-1H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц) : 5.41 (т, 3H, J=7.1), 7.27 (дд, 2H, J=10.9, 8.7), 7.40–7.50 (м, 4H), 7.66 (дд, 1H, J=7.9, 1.4), 8.00 (дд, 2H, J=8.9, 1.7), 10.15 (с, 1H), 12.13 (с, 1H). Спектр ЯМР-¹³C (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. : 166.9, 162.6, 160.4, 155.8, 134.2, 133.6, 128.9, 126.9, 126.4, 125, 120.3, 119, 117.1, 110.3.

4-бром-2-(((4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)имино)метил)фенол. Выход 91%, т. пл. 92-97 °С. ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3440, 3120, 2030, 1750, 1560, 1340, 940, 500. Спектр ЯМР-1H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц) : 5.44 (т, 3H, J=7.1), 7.43 (дд, 2H, J=10.9, 8.7), 7.47–7.65 (м, 4H), 7.84 (дд, 1H, J=7.8, 1.3), 8.41 (дд, 2H, J=8.8, 1.4), 12.10 (с, 1H). Спектр ЯМР-¹³C (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. : 168, 163.4, 160.3, 154.6, 134.8, 131.4, 128.5, 127.4, 125.3, 123.9, 120, 115.9, 114.8, 112.4.

2-(((4-(4-толуол)тиазол-2-ил)имино)метил)фенол. Выход 99%, т. пл. 147-152 °С. ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3120, 2900, 2850, 1660, 1410, 1300, 1080, 850. Спектр ЯМР-1H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 6.85 (т, 3H, J=7.2), 7.28 (дд, 2H, J=7.3, 7.8), 7.42–7.66 (м, 4H), 7.79 (дд, 1H, J=8.3, 7.7), 8.14 (дд, 2H, J=8.0, 7.8), 10.12 (с, 1H), 12.00 (с, 1H). Спектр ЯМР-¹³C (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. : 166.9, 162.5, 160.2, 154.1, 135.7, 133.1, 128.9, 126.5, 126.2, 125.2, 121.2, 120.2, 115.6, 111.3.

4-бром-2-(((4-(4-толуол)тиазол-2-ил)имино)метил)фенол. Выход 97%, т. пл. 108-110 °С. ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3110, 2920, 2850, 1670, 1520, 1310, 1020, 730, 590. Спектр ЯМР-1H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 6.33 (т, 3H, J=7.1), 5.47 (т, 3H, J=7.4), 7.35 (дд, 2H, J=7.5, 7.8), 7.40–7.51 (м, 4H), 7.85 (дд, 1H, J=8.5, 1.4), 8.21 (дд, 2H, J=7.8, 1.3), 12.13 (с, 1H). Спектр ЯМР-¹³C (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. : 167.5, 162.9, 160.4, 154.7, 135.7, 130.3, 128.7, 126.2, 125.3, 122.1, 120, 116.4, 114.3, 111.1.

4-бром-2-(((4-фенилтиазол-2-ил)имино)метил)фенол. Выход 78%, т. пл. 92-97 °С. ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3120, 2870, 1970, 1780, 1520, 1310, 910, 510. Спектр ЯМР-1H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 7.39 (дд, 2H, J=7.5, 7.8), 7.44–7.56 (м, 4H), 7.82 (дд, 1H, J=7.8, 1.3), 8.35 (дд, 2H, J=8.5, 1.4), 12.17 (с, 1H). Спектр ЯМР-¹³C (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. : 167.6, 163.3, 160.5, 153.7, 134.7, 131.5, 128.3, 127.1, 125, 124.3, 122.2, 116.4, 113.4.

3.3. Приготовление растворов для УФ-спектроскопии

Навески соединений **12f-m** 50 ммоль растворяли в 100 мл этилового спирта. Приготовили навески солей различных металлов: Co(NO₃)₂, AlCl₃×6H₂O, FeCl₃, NiSO₄, NaCl, CuCl₂×6H₂O, ZnCl₂ по 50 ммоль и растворили в 10 мл растворов **12f-m**. В результате получили серию растворов с различными металлами и чистые растворы соединений **12f-m**. Анализ металлоиндикаторов осуществлялся на спектрофотометре ПЭ-5400УФ в диапазоне от 200 до 400 нм на кварцевых кюветах l=1 см с максимальной интенсивностью поглощения 1.0. Ошибка в определении положения максимумов пиков поглощения составляла 1 нм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

- Был проведен синтез оснований Шиффа в оптимизированных условиях, продукты были получены с хорошими выходами (54-99%).
- Исследовано комплексообразование продуктов с серией металлов, выявлен ряд особенностей поведения металлоиндикаторов, их свойства.
- Изучено влияние заместителей на интенсивность связывания

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нейланд, О. Я. Органическая химия / О. Я. Нейланд.— М.: Высшаяшкола, 1990. — 751 с.
2. Hantzsch, A. / A. Hantzsch, J. H. Weber // Ber. Dtsch. Chem. – 1887. – №20. – pp. 3118-3132.
3. Bray, C. D. / A Total Synthesis of (+)-Bacillamide B / C. D. Bray, J. Olasoji // Synlett. – 2010. – №4. – pp. 599-601.
4. Lu J.-Y. Modern Organic Synthesis in the Laboratory / J.-Y.Lu, H.-D. Arndt // J. Org. Chem. – 2007. – №72. – pp. 4205-4218.
5. Banothu, J. Sodium fluoride as an efficient catalyst for the synthesis of 2,4-disubstituted-1,3-thiazoles and selenazoles at ambient temperature / J. Banothu, K. Vaarla, R. Bavantula, P. A. Crooks // Chinese Chemical Letters. – 2014. – Vol. 25, №. 1. – pp. 172–175.
6. Prakash, R. Approaches towards the synthesis of 5-aminopyrazoles / R. Prakash, A. Kumar, R. Aggarwal, O. Prakash // Synth. Commun. – 2007. - №37. – pp. 2501-2516.
7. Дианов, В.М. Синтез и фармакологическая активность некоторых аминометильных производных тиазолоазолов / В.М. Дианов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1994. – Т. 28, № 8. – С. 21-23.
8. Дианов, В.М. Синтез и противомикробная активность 3-метилзамещенных 6,8-диметилтиазоло[3,2-f]ксантина / В.М. Дианов, А.К. Булгаков // Химико-фармацевтический журнал. – 2006. – Т. 40, № 10. – С. 30-31.
9. Дианов, В.М. Синтез замещенных 3-амино (тио) метил-6Н, 8-метилтиазоло[3,2-F]ксантинов / В.М. Дианов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. –Т. 11, № 5. – С.156-158.
10. Renhe, H. Catalyst-Free Synthesis of 2-Arylbenthiazoles in an Air/DMSO Oxidant System / H. Renhe, L. Xiaotong, T. Yao, M. Dazhuang // Synlett. – 2016. - №27.– pp. A-D.

11. Tirumaleswararao, G. Elemental Sulfur Mediated Decarboxylative Redox Cyclization Reaction of *o*-Chloronitroarenes and Arylacetic Acids / G. Tirumaleswararao, V. Rajeshwer, N. Krishna // *Organic Letters*. – 2015.
12. Xiaodong, T. Copper-Catalyzed Coupling of Oxime Acetates with Isothiocyanates: A Strategy for 2-Aminothiazoles / T. Xiaodong, Z. Zhongzhi, Q. Chaorong, W. Wanqing, J. Huanfeng // *Organic Letters*. – 2015.
13. Albert, J. Cyclopalladated Benzophenone Imines: Synthesis, Antitumor Activity, Cell Accumulation, DNA Interaction, and Cathepsin B Inhibition / Joan Albert, Jaume Granell, Romana Qadir. // *Organometallics*. – 2014.
14. Blomkvist, Björn. HBF₄ •DEE-catalyzed formation of sulfinyl imines: synthesis and mechanistic studies / Björn Blomkvist, Peter Dinér. // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – Vol.59, №13. – pp. 1249-1253.
15. Shujian, Huang. Facile access to oxazolidin-2-imine, thiazolidin-2-imine and imidazolidin-2-imine derivatives bearing an exocyclic haloalkylene via direct halocyclization between propargylamines, heterocumulenes and I₂ (NBS) / Shujian Huang, Yinlin Shao, Ruiting Liu. // *Tetrahedron*. – 2015. – Vol.71, №24. – pp. 4219-4226.
16. Wang, Qianqian. NaF regulated aqueous phase synthesis of aromatic amides and imines catalyzed by Au/HT / Qianqian Wang, Youquan Denga, Feng Shi. // *Catal. Sci. Technol.* – 2014. – №4. – pp. 1710–1715.
17. Dilip, Kumar. Rhodium-Catalyzed Synthesis of Quinolines and Imines under Mild Condition / Dilip Kumar T. Yadav, Bhalchandra M. Bhanage. // *RSC Advances*. – 2015. – №64. – pp. 51570-51575.
18. Izmet'sev, E. S. The Synthesis and Membrane Protective Properties of Sulfanyl Imines Derived from Neomenthane and Isobornane Thiols / E. S. Izmet'seva, D. V. Sudarikova, O. G. Shevchenko. // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. – 2015. – Vol. 41, No. 1. – pp. 77-82.
19. Черноус, В.О. Синтез та дослідження антиоксидантних властивостей / В.О. Черноус, А.О. Поломар, А.М. Грозав. // *Ukrainian biopharmaceutical journal*. – 2015. – Vol. 37, No. 2. – pp. 79-84.

20. Айзина, Ю.А. Синтез новых функционализированных высокореакционных иминов на основе промышленного хлороорганического и сераорганического сырья для направленного органического синтеза полезных продуктов / Ю.А. Айзина. // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2015. - №4. – С. 19-24.

21. Zhang, Bao-Le. Synthesis and biological evaluation of dehydroepiandrosterone-fused thiazole, imidazo[2,1-b]thiazole, pyridine steroidal analogues / Bao-Le Zhang, Li-Xing Song, Ya-Fei Li. // Steroids. – 2014. – №80. – pp. 92–101.

22. Zhou, Junbin. Trypsin-catalyzed multicomponent reaction: A novel and efficient one-pot synthesis of thiazole-2-imine derivatives / Junbin Zhou, Xingtian Huang, Zhuan Zhang. // Journal of Biotechnology. – 2017. – Vol.241. – pp. 14-21.

23. Balwe, S. Iron-catalyzed unprecedented formation of benzo[d]imidazo[2,1-b]thiazoles under solvent-free conditions / S. G. Balwe, Yeon Tae Jeong. // RSC Advances. – 2016. – Vol.6. – pp. 107225–107232.

24. Serykh, V. Regioselective reaction of imidazole-2-thiols with N-sulfonylphenyldichloroacetaldimines: en route to novel sulfonylamino-substituted imidazo[2,1-b]thiazoles and thiazolo[3,2-a]benzimidazoles / V.Serykh, A. Kaliev, I. Ushakov. // Arkivoc. – 2018. – pp. 62-75.

25. Abraham, R. A novel substrate controlled chemoselective synthesis of aryl bis (thiazole-2-imine)methanes from 2-aminothiazoles and aldehydes / R. Abraham, P. Periakaruppan. // Tetrahedron Letters. – 2017. – №58. – pp. 3057–3063.

26. Joy, N. Molecular Hybridization and Preclinical Evaluation of Imines From Para-substituted 4-phenyl 2-amino Thiazole Incorporated with Isatin Analogues as Antitubercular Agents / N. Joy, B. Mathew. // Anti-Infective Agents. – 2015. – №13. – pp. 60-64.

27. Wang, Y. Organocatalytic Nucleophilic Addition of Hydrazones to Imines: Synthesis of Enantioenriched Vicinal Diamines / Yang Wang, Qian Wang, Jieping Zhu. // Angew. Chem. – 2017. - №129. – pp. 5704 –5707.

28. Han, J. Exploiting the Nucleophilicity of NH Imines: Synthesis of Enamides from Alkyl Azides and Acid Anhydrides / J. Han, M. Jeon, H.K. Pak. // *Adv. Synth. Catal.* – 2014. – Vol.356, №13. – pp. 2769-2774.
29. Wang, C. Rh-Catalyzed Reactions of 3-Diazoindolin-2-imines: Synthesis of Pyridoindoles and Tetrahydrofuropyrroloindoles / C. Wang, H. Zhang, B. Lang. // *Organic Letters*. – 2015. - №17. – pp. 4412-4415.
30. Wakchaure, V. Catalytic Asymmetric Reductive Condensation of N-H Imines: Synthesis of C2-Symmetric Secondary Amines / V. N. Wakchaure, B. List. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – №55. – pp. 15775 –15778.
31. Попов, Ю. В. Исследование реакции гидрирования иминов в проточном реакторе вытеснения в присутствии наночастиц никеля / Ю. В. Попов, В. М. Мохов, К. В. Щербакова и др. // *Известия ВолгГТУ*. – 2017. – С. 44-47.
32. Kumawat, L. Highly Selective Dual Channel Chemosensor Based on benzo[d]thiazole for Detection of Zn²⁺ ions / L.K. Kumawat, V. K. Gupta. // *Int. J. Electrochem. Sci.* – 2016.– №11. – pp. 8861 – 8873.
33. Gupta, V.K. A highly selective colorimetric and turn-on fluorescent chemosensor based on 1-(2-pyridylazo)-2-naphthol for the detection of Aluminium (III) Ions / V.K. Gupta, S.K. Shoor, L.K. Kumawat. // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2014. – №209. – pp. 15-24.
34. Gupta, V. K. Thiazole Schiff base turn-on fluorescent chemosensor for Al³⁺ ion / V. K. Gupta, A. K. Singh, L. K. Kumawat. // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2014. – №195. – pp. 98-108.
35. Sarıgüney, A.B. A newly synthesized thiazole derivative as a fluoride ion chemosensor: Naked-eye, spectroscopic, electrochemical and NMR studies / A. B. Sarıgüney, A. Ö. Saf, A. Coskun. // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2014. – №128. – pp. 575–582.