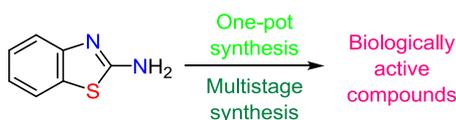


Синтез биологически активных производных 2-аминобензотиазола

Лариса В. Жилицкая^{1*}, Нина О. Ярош¹

¹ Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН,
ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033, Россия
e-mail: lara_zhilitskaya@iroch.irk.ru

Поступило 27.10.2020
Принято 17.02.2021



В мини-обзоре рассмотрены современные тенденции синтеза некоторых биологически активных соединений на основе 2-аминобензотиазола. Представленные сведения охватывают публикации последних пяти лет.

Ключевые слова: 2-аминобензотиазол, биологическая активность, зеленая химия, многокомпонентная реакция, многостадийный синтез, одnoreакторный синтез.

Бензотиазолы (БТА) – важный класс бициклических гетероциклов, играющих ключевую роль в дизайне биологически активных соединений. В настоящий момент из-за угрозы вспышек эпидемий, связанных с появлением и распространением различных вирусов (Зика, Ласса, SARS-Cov и др.), современные исследования и разработки в медицинской химии и фармакологии на основе производных бензотиазола стали особенно актуальными. За последнее время количество публикаций, посвященных синтезу и изучению фармакологических свойств производных 2-аминобензотиазола, значительно возросло. Этой теме посвящено также несколько обзорных статей.¹ Молекулы с бензотиазольным фрагментом обладают ярко выраженным спектром биологической активности, проявляя, наряду с антивирусным,^{2–5} антимикробный,^{6–10} противовоспалительный,^{10–15} антидиабетический,¹⁴ анальгетический,^{12,13} антиоксидантный,^{6,14,15} антидепрессантный,¹⁶ противосудорожный,^{17,18} антиангинальный,¹⁹ противоопухолевый,^{20,21} иммуномодулирующий²² эффекты. Производные БТА оказывают также антигельминтное,^{6,7} антималярийное,²³ фунгицидное,^{6,24} инсектицидное^{24,25} и гербицидное²⁶ действия.

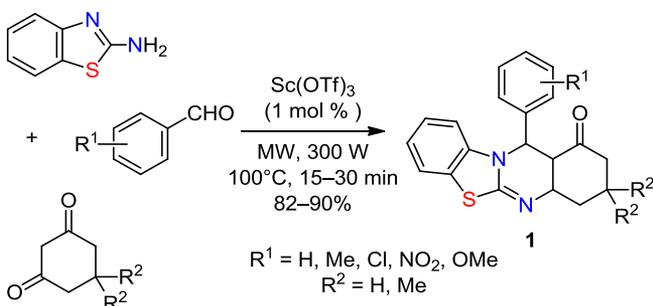
В настоящем мини-обзоре кратко представлены основные методы получения производных 2-аминобензотиазола, которые включают как одnoreакторные, так и многостадийные методы синтеза. Их анализ будет способствовать развитию направленного синтеза аналогов бензотиазола.^{27,28}

В ряде последних работ синтез производных БТА осуществлялся в рамках концепции зеленого синтеза. Одnoreакторные многокомпонентные реакции с участием 2-аминобензотиазола являются перспективным направлением синтеза его биоактивных производных. Они имеют ряд преимуществ: просты в экспериментальном исполнении, характеризуются высокими выходами целевых продуктов за относительно небольшое время реакции, чаще протекают в отсутствие растворителя. В большинстве реакций в качестве нетоксичного и широкодоступного растворителя используется H₂O, что значительно удешевляет процесс, открывая путь к развитию науки и технологии будущего.²⁹ При этом приоритетными являются каталитические реакции, позволяющие также снизить воздействие на окружающую среду.

Одним из примеров зеленого многокомпонентного синтеза является трехкомпонентная реакция 2-аминобензотиазола с ароматическими альдегидами и 1,3-дикетонами, протекающая под действием микроволнового излучения в отсутствие растворителя с использованием Sc(OTf)₃ в качестве инициатора (схема 1).³⁰ В основе метода лежит тандемная реакция: активация карбонильной группы, конденсация Кнёвенагеля, нуклеофильное присоединение азота с последующей внутримолекулярной циклизацией и получением продуктов **1**.

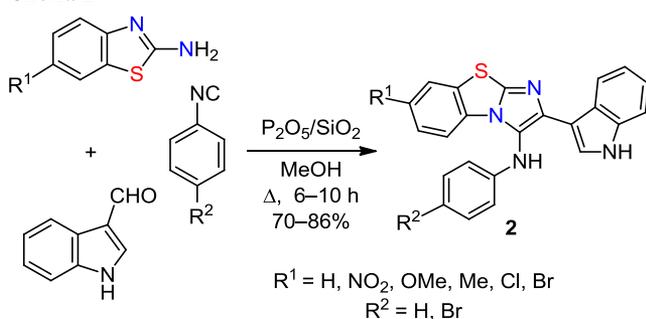
Другим примером является многокомпонентная реакция между 2-аминобензотиазолом или его 6-замещенными производными, индол-3-карбальдегидом и

Схема 1



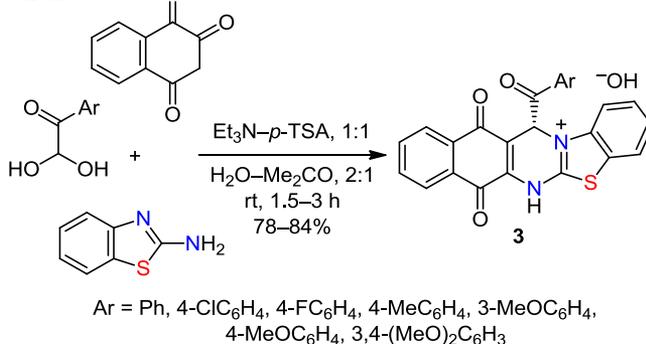
арилизоцианидами в присутствии гетерогенного кислотного катализатора P_2O_5 на носителе из SiO_2 , приводящая к 3-амино-2-(индол-3-ил)имидazo[2,1-*b*]-[1,3]бензотиазолам **2**.³¹ В этом случае сильные дегидратирующие свойства $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$ позволяют быстро удалять высвободившуюся в результате реакции H_2O . Авторы использовали зеленый протокол: экологически безвредные протонные растворители (MeOH, EtOH), легкая регенерация катализатора (промывка горячим EtOH и вакуумная сушка в течение 1 ч, минимальная потеря активности при многократном применении) (схема 2).

Схема 2



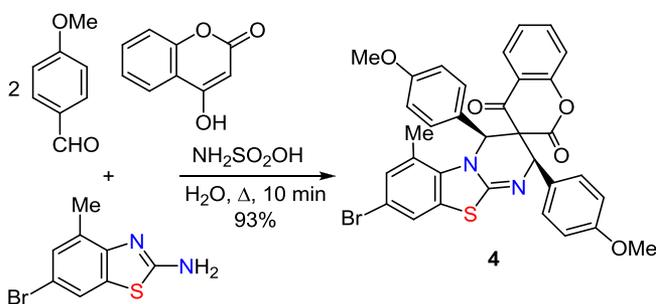
Аналогичный подход использовал Ноури с соотр.³² Катализируемое *p*-TSA взаимодействие 2-аминобензотиазола, моногидратов арилглиокселей и 2-гидрокси-1,4-нафтохинона в $\text{H}_2\text{O}-\text{Me}_2\text{CO}$, 2:1, осуществлялось в присутствии Et_3N (*p*-TSA- Et_3N , 1:1) при комнатной температуре (схема 3). Мягкие условия реакции, легкодоступные катализаторы, простота выделения и хорошие выходы соединений **3** (78–84%) обеспечивают экологическую безопасность и продуктивность метода.

Схема 3



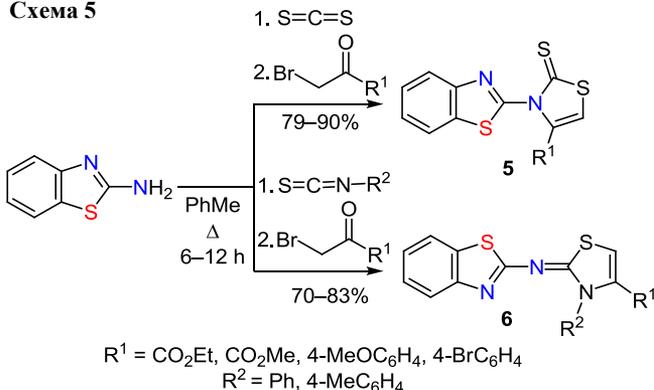
Стратегия многокомпонентной методики построения спирогетероциклов, аннелированных с биологически активными каркасами, разработана Кумаром с соотр.³³ В частности, псевдочетырехкомпонентная реакция 2-амино-6-бром-4-метилбензотиазола, 4-метоксибензальдегида, 4-гидроксикумарина в присутствии сульфаминовой кислоты в среде H_2O за 10 мин привела к целевому продукту **4** с выходом 93% (схема 4). Предложенный механизм включает катализируемый кислотой каскад реакций: реакция Кнёвенагеля, конденсация второй молекулы альдегида с 2-аминобензотиазолом, гетероциклоприсоединение по Дильсу–Альдеру промежуточно образующихся интермедиатов. Эффективным растворителем для проведения реакции оказался также EtOH (выход 92%, время реакции 21 мин). Описан синтез еще 11 соединений.

Схема 4



Араб-Салманабади³⁴ синтезировала серию из 20 функционализированных бистиазолов **5** и **6** с высокими выходами (70–90%) реакцией 2-аминобензотиазола с различными α -галогенкетонами (бромкетон, алкил-2-хлорацетилацетон) в присутствии сернистого нуклеофила (сероуглерода, арилизоцианидата) в инертном растворителе. Формирование бистиазолов включает: присоединение сероуглерода к 2-аминобензотиазолу, конденсацию аддукта с α -галогенкетонем, енолизацию образовавшегося интермедиата и циклизацию с отщеплением H_2O (схема 5).

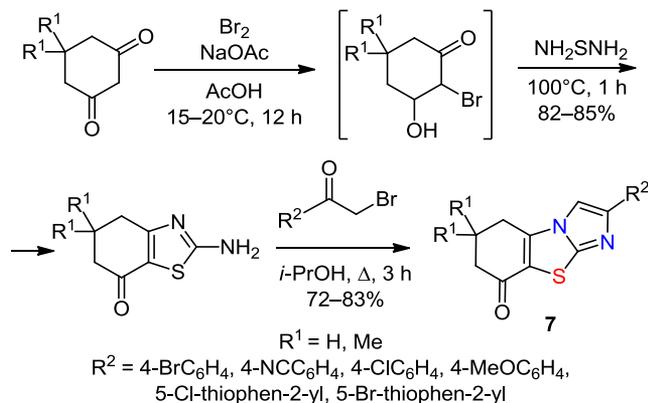
Схема 5



Другим методом получения целевых биологически активных производных 2-аминобензотиазола является последовательный многостадийный синтез на основе коммерчески доступных субстратов и реагентов.

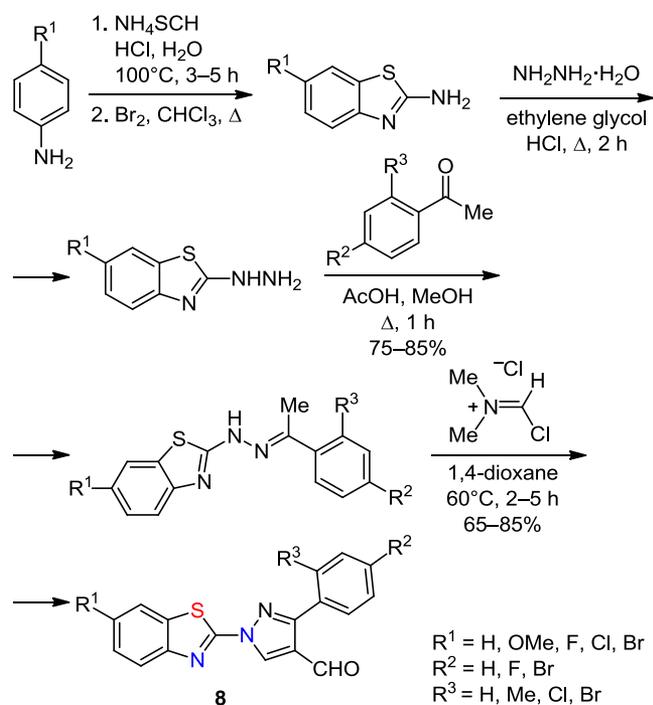
Галочкина с сотр.² осуществили синтез трициклических производных имидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазолонов **7** в две стадии (схема 6). На первой стадии при взаимодействии 1,3-дикетонов с Br₂ и тиомочевинной *in situ* образуются 2-аминодигидробензотиазол-7-оны, которые далее вовлекаются в реакцию алкилирования с ароматическими и гетероароматическими α-галогенкетонами с последующей внутримолекулярной циклизацией.

Схема 6



Бала с сотр.¹⁰ сообщили о многостадийном методе получения серии бензотиазол-4-формилпиперазлов **8** (схема 7). Окислительной циклизацией производных анилина с тиоцианатом аммония и Br₂ с последующим гидразинолизом соответствующих 2-аминобензотиазолов синтезировали 6-замещенные 2-гидразинилбензотиазолы, дальнейшая конденсация которых с ароматическими кетонами в спирте приводит к бензотиазолгидразонам. Гидразоны по реакции Вильсмейера–

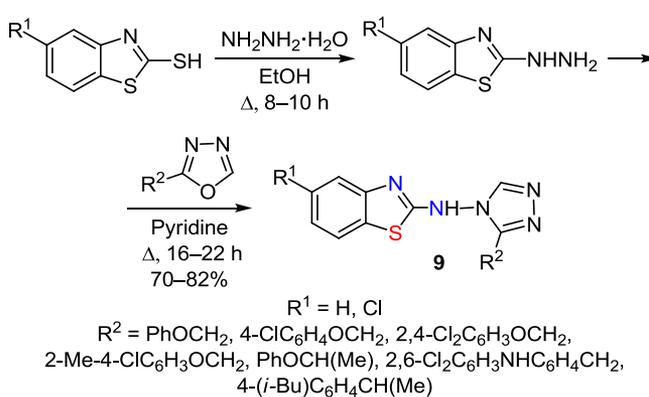
Схема 7



Хаака трансформируются в целевые продукты **8** с выходами 65–85%.

Тарик с сотр.¹² показали, что для получения производных 2-гидразинбензотиазолов можно с успехом использовать 2-меркаптобензотиазол (каптакс) или 2-меркапто-5-хлорбензотиазол. Кипячением меркаптопроизводных бензотиазола в EtOH и последующей конденсацией полученных производных 2-гидразинбензотиазолов с оксадиазолами в сухом пиридине была с хорошими выходами синтезирована серия необычных 1,2,4-триазолов **9** на основе бензотиазол-2-аминов (схема 8).

Схема 8



Формирование новых семейств биологически активных 2,5,6-тризамещенных 2-аминобензотиазолов осуществили многие исследователи. С этой целью исходные 5,6-замещенные производные 2-аминобензотиазола синтезировали из легкодоступных 3,4-замещенных анилинов в присутствии KSCN и Br₂. Циклизацию проводили в ледяной AcOH, продукт реакции затем ацилировали хлорацетилхлоридом. Полученные хлорацетамиды использовались в реакциях с различными гетероциклическими соединениями.^{5,6,16–18,21,25} Описано более 100 примеров. Так, Езкay с сотр.¹⁶ осуществил синтез серии производных бензотиазолпиперазина **10** (схема 9).

Схема 9

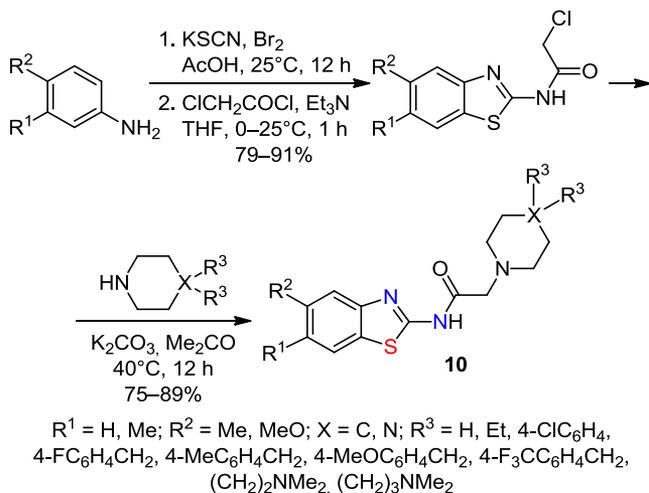


Схема 10

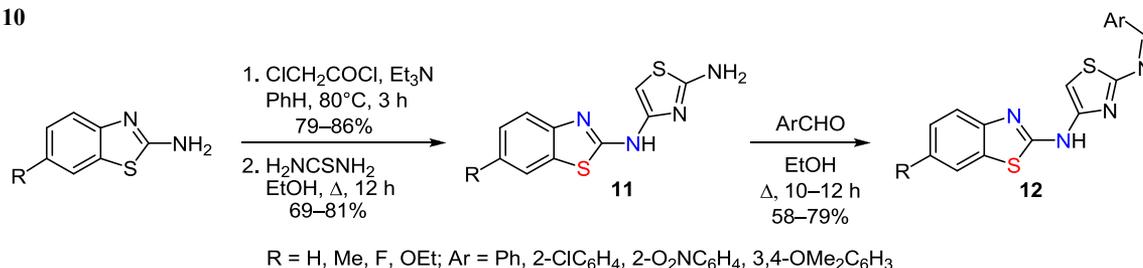


Схема 11

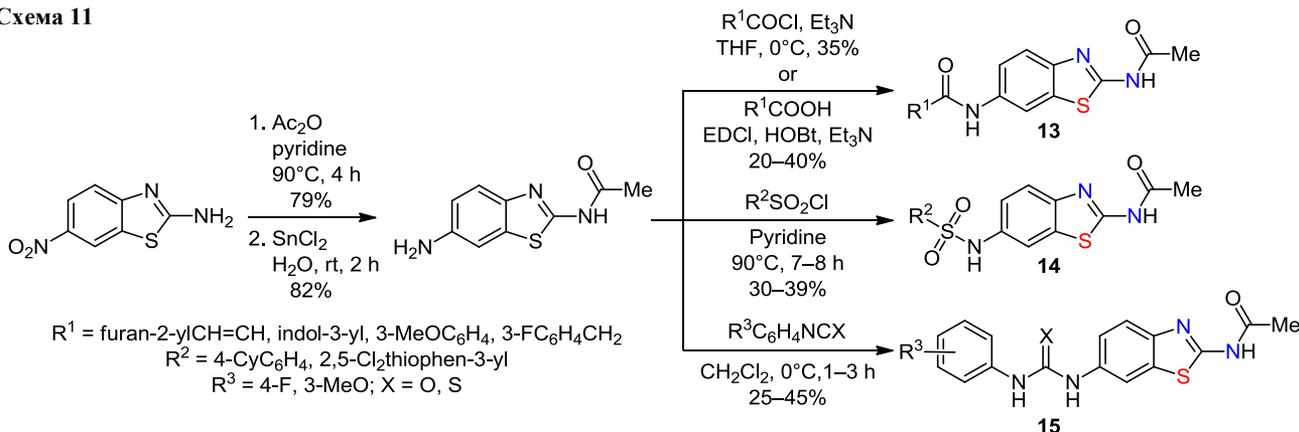
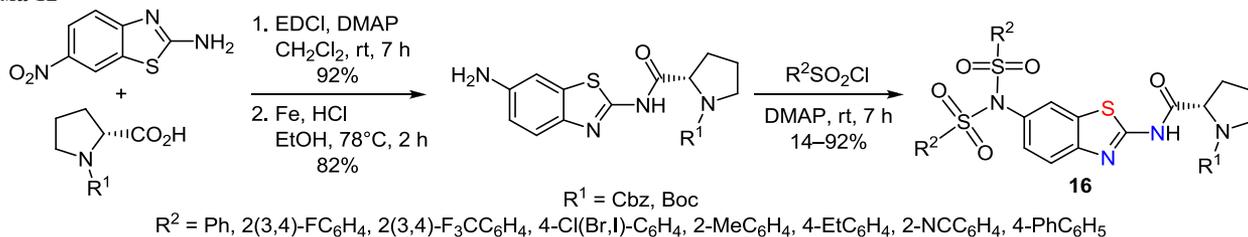


Схема 12



Аналогичный подход использовали Амнеркар с сотр.⁷ Синтез аминов **11** и их азометинов (оснований Шиффа) **12** включал стадии ацилирования 6-замещенных 2-аминобензотиазолов хлорацетилхлоридом в сухом PhH, циклизации продукта ацилирования с тиомочевинной в абсолютном EtOH и конденсации аминов **11** с различными ароматическими альдегидами (схема 10). Получено 20 соединений с выходами 58–79%. Отмечено, что и амины **11**, и основания **12** проявили высокую, а в некоторых случаях и максимальную, антибактериальную, противогрибковую и антигельминтную активность.

Синтез 6-замещенных амидных производных 2-аминобензотиазола **13–15** с высокой противовоспалительной активностью индийские ученые¹¹ реализовали в три стадии из 2-амино-6-нитробензотиазола. Образование соединений **13–15** протекает через ацилирование 2-амино-6-нитробензотиазола под действием Ac_2O в пиридине, восстановление нитрогруппы в продукте ацилирования под действием SnCl_2 в H_2O с последующей заменой атома водорода аминогруппы на ацильную, сульфонильную или карбимидную/тиокарбимидную группы (схема 11).

Лиу с сотр.³⁵ также на основе 2-амино-6-нитробензотиазола провели синтез дисульфонамидных про-

изводных **16**. Для этого на первой стадии в реакцию был введен пролин, активированный EDCl в присутствии DMAP. Последующее восстановление нитрогруппы (в присутствии Fe, HCl) позволило получить ацетамид, который далее вступает в реакцию сульфонилирования по аминогруппе (схема 12).

Таким образом, на основе обобщения имеющихся литературных данных, можно заключить, что легкая функционализация аминогруппы и бензольного цикла 2-аминобензотиазола позволяет отнести его к высокореакционноспособным фармакофорным синтонам для дизайна потенциальных биологически активных соединений. Необходимо также отметить, что, наряду с многостадийными методами синтеза производных 2-аминобензотиазола, все большее развитие получают экономичные однореакторные методики, обладающие высоким синтетическим потенциалом и являющиеся основой современного органического синтеза.

Список литературы

- (a) Agarwal, S.; Gandhi, D.; Kalal, P. *Lett. Org. Chem.* **2017**, *14*, 729. (b) Keri, R. S.; Patil, M. R.; Patil, S. A.; Budagumpi, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 207. (c) Rouf, A.; Tanyeli, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 911. (d) Asiri, Y. I.; Alsayari, A.;

- Muhsinah, A. B.; Mabkhot, Y. N.; Hassan, M. Z. *J. Pharm. Pharmacol.* **2020**, 72, 1459. (e) Liu, X.; Dong, Z.-B. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 408.
2. Galochkina, A. V.; Bollikanda, R. K.; Zarubaev, V. V.; Tentler, D. G.; Lavrenteva, I. N.; Slita, A. V.; Chirra, N.; Kantevari, S. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2019**, 352, e1800225.
 3. Montalvao, S.; Leino, T. O.; Kiuru, P. S.; Lillsunde, K.-E.; Yli-Kauhalauma, J.; Tammela, P. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2016**, 349, 137.
 4. Takamatsu, Y.; Aoki, M.; Bulut, H.; Das, D.; Amano, M.; Sheri, V. R.; Kovari, L. C.; Hayashi, H.; Delino, N. S.; Ghosh, A. K.; Mitsuya, H. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2019**, 63, e00372.
 5. Wu, H.; Bock, S.; Snitko, M.; Berger, T.; Weidner, T.; Holloway, S.; Kanitz, M.; Diederich, W. E.; Steuber, H.; Walter, C.; Hofmann, D.; Weissbrich, B.; Spannaus, R.; Acosta, E. G.; Bartenschlager, R.; Engels, B.; Schirmeister, T.; Bodem, J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, 59, 1100.
 6. Yurttaş, L.; Özkay, Y.; Duran, M.; Turan-Zitouni, G.; Özdemir, A.; Cantürk, Z.; Küçükoglu, K.; Kaplancıklı, Z. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, 191, 1166.
 7. Amnerkar, N. D.; Bhongade, B. A.; Bhusari, K. P. *Arabian J. Chem.* **2015**, 8, 545.
 8. Defrenza, I.; Catalano, A.; Carocci, A.; Carrieri, A.; Muraglia, M.; Rosato, A.; Corbo, F.; Franchini, C. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, 52, 1705.
 9. Borazjani, N.; Jarrahpour, A.; Rad, J. A.; Mohkam, M.; Behzadi, M.; Ghasemi, Y.; Mirzaeinia, S.; Karbalaei-Heidari, H. R.; Ghanbari, M. M.; Batta, G.; Turos, E. *Med. Chem. Res.* **2019**, 28, 329.
 10. Bala, R.; Kumari, P.; Sood, S.; Kumar, V.; Singh, N.; Singh, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 2507.
 11. Sadhasivam, G.; Kulanthai, K. *J. Chem. Pharm. Res.* **2015**, 7, 425.
 12. Tariq, S.; Alam, O.; Amir, M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2018**, 351, e1700304.
 13. Tariq, S.; Kamboj, P.; Alam, O.; Amir, M. *Bioorg. Chem.* **2018**, 81, 630.
 14. Kumar, V.; Sharma, S.; Husain, A. *Int. Curr. Pharm. J.* **2015**, 4, 457.
 15. Ugwu, D. I.; Okoro, U. C.; Ukoha, P. O.; Gupta, A.; Okafor, S. N. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2018**, 33, 405.
 16. (a) Özkay, Ü. D.; Kaya, C.; Çevik, U. A.; Can, Ö. D. *Molecules* **2017**, 22, 1490. (b) Özkay, Ü. D.; Can, Ö. D.; Sağlık, B. N.; Çevik, U. A.; Levent, S.; Özkay, Y.; Ilgin, S.; Atlı, Ö. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 5387.
 17. Liu, D.-C.; Zhang, H.-J.; Jin, C.-M.; Quan, Z.-S. *Molecules* **2016**, 21, 164.
 18. (a) Ali, R.; Siddiqui, N. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2015**, 348, 254. (b) Murtuja, S.; Shaquiquzaman, M.; Amir, M. *Lett. Drug Des. Discovery* **2018**, 15, 398.
 19. Harrouche, K.; Renard, J.-F.; Bouider, N.; de Tullio, P.; Goffin, E.; Lebrun, P.; Faury, G.; Pirotte, B.; Khelilli, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 115, 352.
 20. Ibrahim, D. A.; Lasheen, D. S.; Zaky, M. Y.; Ibrahim, A. W.; Vullo, D.; Ceruso, M.; Supuran, C. T.; El Ella, D. A. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 4989.
 21. (a) Hassan, A. Y.; Sarg, M. T.; Hussein, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 1437. (b) Narva, S.; Chitti, S.; Amaroju, S.; Goud, S.; Alvala, M.; Bhattacharjee, D.; Jain, N.; Gowri, C. S. K. V. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 520. (c) Yang, M.-L.; Zhang, H.; Wang, W.-W.; Wang, X.-J. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 360. (d) He, J.; Cai, L.; Chen, Y.; He, Y.; Wang, M.; Tang, J.; Guan, H.; Wang, J.; Peng, X. *Radiother. Oncol.* **2018**, 129, 30. (e) Hu, X.; Li, S.; He, Y.; Ai, P.; Wu, S.; Su, Y.; Li, X.; Cai, L.; Peng, X. *Oncotarget* **2017**, 8, 11887.
 22. Khan, K. M.; Mesaik, M. A.; Abdalla, O. M.; Rahim, F.; Soomro, S.; Halim, S. A.; Mustafa, G.; Ambreen, N.; Khalid, A. S.; Taha, M.; Perveen, S.; Alam, M. T.; Hameed, A.; Ul-Haq, Z.; Ullah, H.; Rehman, Z. U.; Siddiqui, R. A.; Voelter, W. *Bioorg. Chem.* **2016**, 64, 21.
 23. Sarkar, S.; Siddiqui, A. A.; Saha, S. J.; De, R.; Mazumder, S.; Banerjee, C.; Iqbal, M. S.; Nag, S.; Adhikari, S.; Bandyopadhyay, U. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, 60, 4217.
 24. Sever, B.; Altıntop, M. D.; Özdemir, A.; Tabanca, N.; Estep, A. S.; Becnel, J. J.; Bloomquist, J. R. *Open Chem.* **2019**, 17, 288.
 25. Mao, M.-Z.; Wang, H.-Y.; Wang, W.; Ning, B.-K.; Li, Y.-X.; Xiong, L.-X.; Li, Z.-M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2017**, 192, 42.
 26. Che, J.-Y.; Meng, X.-S.; Xu, X.-Y.; Jiang, S.; Gu, Y.-C.; Shi, D.-Q. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, 53, 1494.
 27. (a) Grebneva, E. A.; Bolgova, Y. I.; Trofimova, O. M.; Albanov, A. I.; Borodina, T. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 762. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, 55, 762.] (b) Zhilitskaya, L. V.; Yarosh, N. O.; Shagun, L. G.; Dorofeev, I. A.; Larina, L. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 381. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 381.] (c) Zhilitskaya, L. V.; Shagun, L. G.; Dorofeev, I. A.; Yarosh, N. O. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 888. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, 55, 888.] (d) Shagun, L. G.; Dorofeev, I. A.; Zhilitskaya, L. V.; Yarosh, N. O.; Larina, L. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1228. [Журн. орган. химии **2018**, 54, 1215.] (e) Shagun, L. G.; Dorofeev, I. A.; Zhilitskaya, L. V.; Yarosh, N. O.; Larina, L. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 983. [Журн. орган. химии **2019**, 55, 1084.] (f) Zhilitskaya, L. V.; Yarosh, N. O.; Shagun, L. G.; Dorofeev, I. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, 90, 1235. [Журн. общ. химии **2020**, 90, 1047.]
 28. (a) Yarosh, N. O.; Zhilitskaya, L. V.; Shagun, L. G.; Dorofeev, I. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 833. [Журн. орган. химии **2020**, 56, 789.] (b) Zhilitskaya, L. V.; Yarosh, N. O.; Shagun, L. G.; Dorofeev, I. A.; Larina, L. I. *Mendeleev Commun.* **2017**, 27, 352. (c) Yarosh, N. O.; Zhilitskaya, L. V.; Shagun, L. G.; Dorofeev, I. A.; Larina, L. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1071. [Журн. орган. химии **2019**, 55, 1157.] (d) Lyubchuk, T. V.; Hordiyenko, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 1. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, 56, 1.]
 29. (a) Kitanosono, T.; Masuda, K.; Xu, P.; Kobayashi, S. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 679. (b) Chen, Z.; Ren, H. *Solvents as Reagents in Organic Synthesis: Reactions and Applications*; Wu, X.-F., Ed.; Wiley, 2018, p. 1.
 30. Gajaganti, S.; Kumari, S.; Kumar, D.; Allam, B. K.; Srivastava, V.; Singh, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 2578.
 31. Khan, T.; Yadav, R. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 11.
 32. Nouri, A.; Marjani, A. P.; Khalafy, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 2912.
 33. Kumar, M.; Arya, A. K.; George, J.; Arya, K.; Pardasani, R. T. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 3418.
 34. Arab-Salmanabadi, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 3600.
 35. Liu, N.; Zhu, S.; Zhang, X.; Yin, X.; Dong, G.; Yao, J.; Miao, Z.; Zhang, W.; Zhang, X.; Sheng, C. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 3340.