

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ N-[4-МЕТИЛ(4¹-ХЛОРОФЕНІЛ)-2-R-ФЕНІЛІМІНОТІАЗОЛ-3-ІЛ]-МОРФОЛІНУ ЗА РЕАКЦІЄЮ ГАНЧА

Л.О.Перехода¹, Г.О.Єрємїна¹, І.В.Драпак², І.А.Сич¹, А.М.Демченко³, С.О.Комїхов^{4,5}

¹ Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська

² Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

³ Інститут фармакології і токсикології НАМН України

⁴ НТК «Інститут монокристалів» НАН України

⁵ Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна

Ключові слова: похідні 2-R-фенілімінотіазолу; синтез; реакція Ганча; фізико-хімічні властивості

*Продовжуючи пошук нових біологічно активних речовин серед похідних 2-R-фенілімінотіазолу за реакцією Ганча, ми синтезували новий ряд похідних N-[4-метил(4¹-хлорофеніл)-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну. Гідрохлориди N-[4-метил-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну **3** та гідроброміди N-[4-(4¹-хлорофеніл)-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну **5** були одержані кип'ятінням в етанолі еквімолярних кількостей несиметричних тиосечовин **1** з α-хлорацетоном **2** та α-бром-4-хлорацетофеноном **4**, відповідно. N-[4-(4¹-Хлорофеніл)-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліни **6** були одержані нейтралізацією сполук **5** з використанням 10% розчину NH₄OH. Задовільні виходи синтезованих сполук **3**, **5**, **6** були одержані протягом 1-3 годин. Похідні N-[4-метил(4¹-хлорофеніл)-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну були одержані кристалізацією з органічних розчинників з виходами 74-87%. Структура і чистота синтезованих сполук були підтверджені даними елементного аналізу, ¹H ЯМР-спектроскопії і хромато-мас-спектрометрії. Так як в результаті реакції можливе утворення двох ізомерів, для встановлення істинної будови одержаних речовин була використана спектроскопія ЯМР із її спеціальними прийомами. Дослідження проведені на прикладі продукту реакції **6i**, в результаті яких доведено, що дана структура є саме N-[4-(4¹-хлорофеніл)-2-(4¹-хлорофеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліном **6i**. На основі результатів проведених досліджень структури синтезованих сполук запропонований можливий механізм перебігу досліджуваної реакції.*

THE SYNTHESIS OF N-[4-METHYL(4¹-CHLOROPHENYL)-2-R-PHENYLIMINOTHIAZOL-3-YL]-MORPHOLINE DERIVATIVES BY HANTZSCH REACTION

L.O.Perekhoda, H.O.Yeromina, I.V.Drapak, I.A.Sych, A.M.Demchenko, S.O.Komykhov

Key words: 2-R-phenyliminothiazole derivatives; synthesis; Hantzsch reaction; physical and chemical properties
Continuing the search for biologically active substances among 2-R-phenyliminothiazole derivatives a new series of N-[4-methyl(4¹-chlorophenyl)-2-R-phenyliminothiazol-3-yl]-morpholine derivatives has been synthesized by Hantzsch reaction. Hydrochlorides of N-[4-methyl-2-R-phenyliminothiazol-3-yl]-morpholine **3** and hydrobromides of N-[4-(4¹-chlorophenyl)-2-R-phenyliminothiazol-3-yl]-morpholine **5** were obtained by boiling the equimolar amounts of asymmetric thioureas **1** with α-chloroacetone **2** and α-bromo-4-chloroacetophenone **4**, respectively, in the ethanol medium. N-[4-(4¹-Chlorophenyl)-2-R-phenyliminothiazol-3-yl]-morpholine **6** were obtained by neutralizing compounds **5** using 10% NH₄OH solution. Satisfactory yields of compounds **3**, **5**, **6** were obtained within 1-3 hours. N-[4-methyl(4¹-chlorophenyl)-2-R-phenyliminothiazol-3-yl]-morpholine derivatives **3**, **5**, **6** were crystallized from organic solvents and obtained with the yields of 74-87%. The structures and purity of **3**, **5**, **6** have been confirmed by elemental analysis, ¹H NMR-spectra and chromatomass spectroscopy. As a result of Hantzsch reaction formation of two isomeric structures is possible. Therefore, to determine a true structure of the compounds obtained NMR spectroscopy with its special techniques was used. The studies have been conducted on the example of the reaction product **6i**, and it has been proven that this structure is exactly N-[4-(4¹-chlorophenyl)-2-(4¹-chlorophenylimino)thiazol-3-yl]-morpholine **6i**. Based on the research results of the structure of the compounds synthesized a possible mechanism of the reaction studied has been proposed.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ N-[4-МЕТИЛ(4¹-ХЛОРОФЕНИЛ)-2-R-ФЕНИЛИМИНОТІАЗОЛ-3-ІЛ]-МОРФОЛИНА РЕАКЦИЕЙ ГАНЧА

Л.А.Перехода, А.А.Еремина, И.В.Драпак, И.А.Сыч, А.М.Демченко, С.О.Комїхов

Ключевые слова: производные 2-R-фенилиминотиазола; синтез; реакция Ганча; физико-химические свойства

Продолжая поиск новых биологически активных веществ среди производных 2-R-фенилиминотиазола в условиях реакции Ганча, мы синтезировали новый ряд производных N-[4-метил(4¹-хлорофеніл)-2-R-фенилиминотиазол-3-іл]-морфоліна. Гідрохлориди N-[4-метил-2-R-фенилиминотиазол-3-іл]-морфоліна **3** і гідроброміди N-[4-(4¹-хлорофеніл)-2-R-фенилиминотиазол-3-іл]-морфоліна **5** були отримані кип'ятінням в етанолі еквімолярних кількостей несиметричних тиомочевин **1** з α-хлорацетоном **2** і α-бром-4-хлорацетофеноном **4**, відповідно. N-[4-(4¹-Хлорофеніл)-2-R-фенилиминотиазол-3-іл]-морфоліни **6** були отримані нейтралізацією сполук **5** з використанням 10% розчину NH₄OH. Удовлетворительные виходи синтезованих сполук **3**, **5**, **6** були отримані в течение 1-3 часов.

Целевые соединения **3**, **5**, **6** были получены кристаллизацией из органических растворителей с выходами 74-87%. Структура и чистота синтезированных соединений были подтверждены данными элементного анализа, ^1H ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. Так как в результате реакции возможно образование двух изомеров, для установления истинного строения полученных веществ была использована спектроскопия ГМР с ее специальными приемами. Исследования проведены на примере продукта реакции **6i** и доказано, что данная структура является именно N-[4-(4¹-хлорофенил)-2-(4¹-хлорофенилимино)тиазол-3-ил]-морфолином **6i**. На основе результатов проведенных исследований структуры синтезированных соединений предложен возможный механизм прохождения исследуемой реакции.

Серед гетероциклічних сполук чільне місце посідають азотовмісні гетероциклічні системи, 10 хемотипів яких, так званих біокорів, є у структурах понад 2000 ліків, що становить близько 30% від загальної кількості фармацевтичних препаратів. Цей факт переконливо свідчить про актуальність і доцільність проведення досліджень, спрямованих на розробку нових методологій одержання 5- і 6-членних азотовмісних гетероциклічних систем з потужним синтетичним і біологічним потенціалом [1]. Аналіз наукової та патентної літератури показав, що похідні 1,3-тіазолу проявляють широкий спектр біологічної активності: анальгетичну [2], антиагрегантну [3], антимікробну [4], вазодилатативну [5] та багато інших видів активності при низькій токсичності. В результаті попередніх досліджень нами вже одержаний ряд похідних 2-[4-арил(адамантил)-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу [6].

В цій роботі представлений синтез нового ряду похідних N-[4-метил(4¹-хлорофеніл)-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну в умовах реакції Ганча та досліджені фізико-хімічні властивості синтезованих сполук за допомогою сучасних методів.

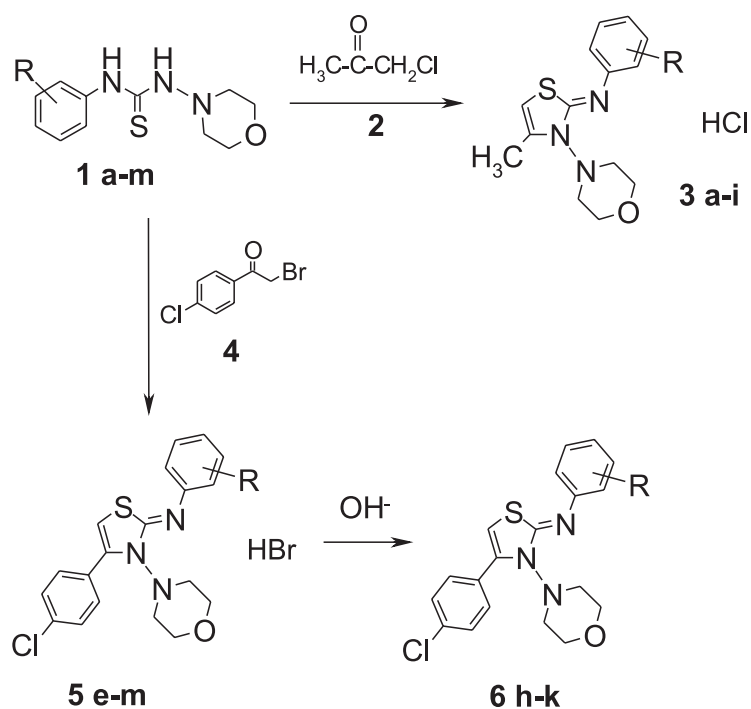
Синтез похідних N-[4-метил(4¹-хлорофеніл)-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну **3a-i**, **5e-g**, **5l**, **5m**, **6h-k** був здійснений згідно зі схемою 1.

Одержання несиметричних тіосечовин **1a-m** при взаємодії арилізотіоціанатів та морфолін-4-аміну дає можливість вже на стадії циклізації вводити в структуру цільових сполук **3**, **5**, **6** замісники різної електронної природи.

Задовільні виходи похідних N-[4-метил-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну **3a-i** одержані при проведенні реакції протягом 1 години. Спроби збільшити виходи, подовжуючи час проведення реакції, виявилися нерезультативними. Задовільні виходи похідних N-[4-(4¹-хлорофеніл)-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну **5e-g**, **5l**, **5m**, **6h-k** одержані протягом 1-3 годин.

Цільові сполуки **3a-i**, **5e-g**, **5l**, **5m** – білі і світло-жовті кристалічні речовини, розчинні у воді, метанолі, етанолі, пропанолі-2, малорозчинні в гептані, нерозчинні в хлороформі.

Цільові сполуки **6h-k** – білі і світло-жовті кристалічні речовини, розчинні в метанолі, етанолі, пропанолі-2, малорозчинні в гептані, нерозчинні в хлороформі, воді.



Для сполук **1**, **3**, **5**, **6**: a) 3-Cl; b) 2,4-(CH₃)₂; c) 2,5-(CH₃)₂; d) 2,6-(CH₃)₂; e) H; f) 4-OC₂H₅; g) 2-OCH₃; h) 2,3-(CH₃)₂; i) 4-Cl; j) 3-CH₃; k) 4-OCH₃; l) 2-CH₃; m) 4-CH₃.

Схема 1

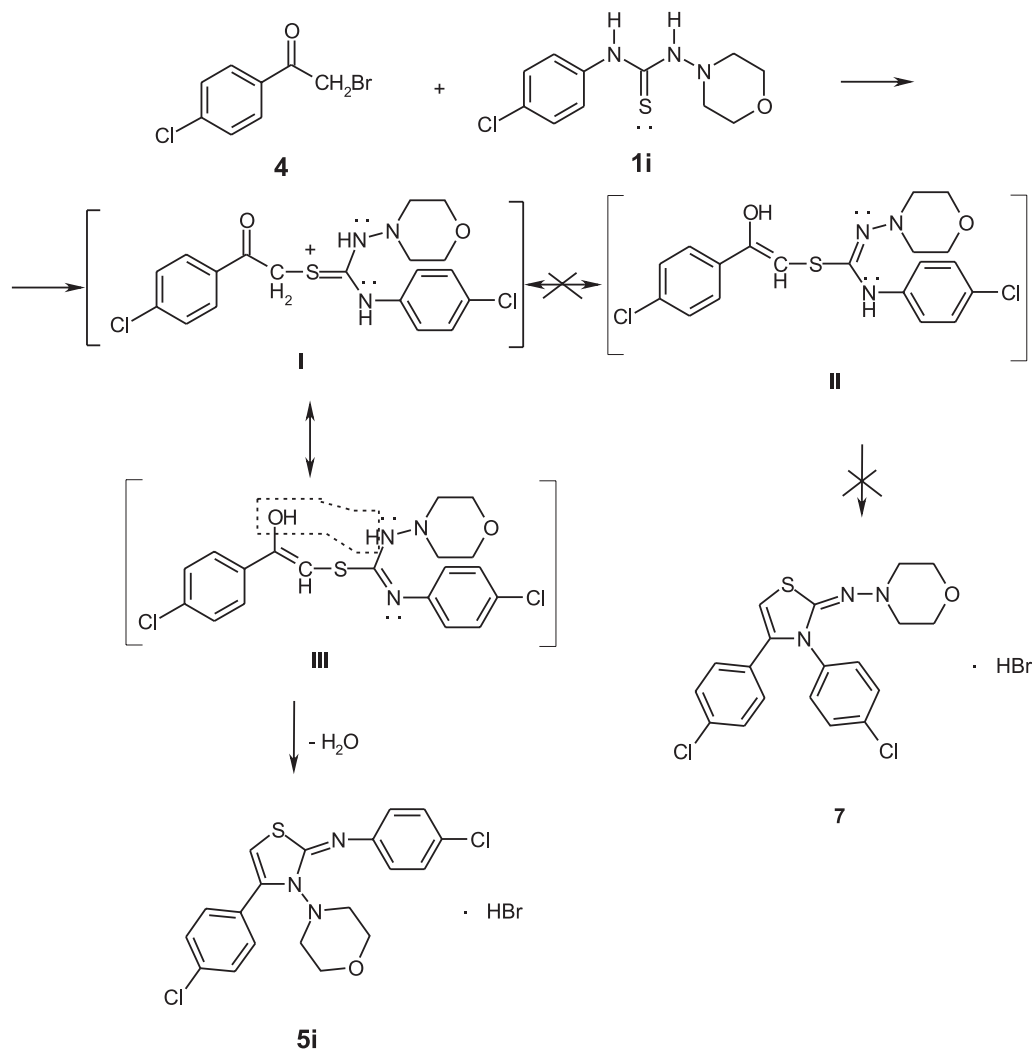


Схема 2

Структура і чистота синтезованих сполук **3a-i**, **5e-g**, **5l**, **5m**, **6h-k** були підтверджені за допомогою хромато-мас-спектрометрії, ^1H ЯМР-спектроскопії та елементного аналізу.

В результаті проходження реакції Ганча можливе утворення двох ізомерних структур **5i** або **7** (схема 2).

Проведені хромато-мас-спектрометричні дослідження для некристалізованих сполук виявили наявність лише одного хроматографічного піку і тим самим підтвердили, що досліджувана реакція перебігає за одним напрямком.

Для встановлення істинної будови одержаних речовин нами використана спектроскопія ЯМР із її спеціальними прийомами. Дослідження проведені на прикладі продукту реакції N-[4-(4¹-хлорофеніл)-2-(4'-хлорофеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну **6i**. При цьому знайдено, що ^1H ЯМР-спектр цієї сполуки містить два уширені синглети морфолінового фрагменту при 2,59 та 3,64 м.д., синглет тіазолінового протону при 6,49 м.д., чотири мультиплети для двох AA'XX'-систем двох паразаміщених ароматичних ядер, одне при 7,12 та

7,30 м.д., інше при 7,19 та 7,38 м.д. (віднесення сигналів ароматичних ядер зроблено на основі даних експерименту NOESY). Спектр ^{13}C ЯМР цієї сполуки показав наявність 13 сигналів; два з них у аліфатичній області віднесені до Карбонів морфолінового фрагменту, сигнал при 103,6 м.д., імовірно, відповідає Карбону С-4 тіазолінового циклу; чотири сигнали подвійної інтенсивності чітко показують Карбони в *орто*- і *мета*-позиціях ароматичних циклів; решта сигналів (шість) знаходиться у слабких полях. Таким чином, ^1H та ^{13}C ЯМР дані відповідають структурі сполуки **6i**, наведеній у схемі 2 (сполука **5i**). Додатково експеримент ROESY показав наявність крос-пиків між сигналом 2,59 м.д. морфолінових протонів і *орто*-протонами обох ароматичних ядер (сигнали при 7,12 і 7,19 м.д.), що свідчить про розташування морфолінового фрагменту між цими двома ядрами і таким чином дозволяє впевнено стверджувати – досліджувана структура є N-[4-(4¹-хлорофеніл)-2-(4'-хлорофеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліном **6i**, синтетичний попередник якої – гідробромід N-[4-(4¹-хлорофеніл)-2-(4'-хлорофеніліміно)тіазол-3-іл]-морфолін **5i**.

Проведені дослідження структури синтезованих сполук дозволяють припустити такий механізм досліджуваної реакції (схема 2): у процесі реакції відбувається нуклеофільна атака галогенозаміщеного атома Карбону 4-хлорофенілізотіоціанату **4** атомом Сірки 1-морфолін-4-іл-3-фенілтіосечовини **1i**, а в результаті конденсації утворюється ациклический інтермедіат **I**, при стабілізації якого теоретично можливе утворення резонансних структур **5i** або **7**. У результаті утворюється резонансна структура **5i**, так як вона є більш стабільною за рахунок наявності +M ефекту спряження неподіленої пари електронів Нітрогену, зв'язаного з бензольним кільцем, з π -електронами бензольного кільця. За рахунок цього підвищується електронна густина цієї частини молекули, а Нітроген додатково зв'язується з ароматичним ядром за рахунок перекривання його р-орбіталей з π -електронами бензольного кільця, що обумовлює його малорухливість. Неподілена пара електронів атома Нітрогену, зв'язаного з морфоліном, не бере участі в системі спряження і легко відщеплює атом Гідрогену при дегідратації резонансної структури **III**, в результаті якої відбувається циклізація молекули (сполука **5i**).

Експериментальна частина

Вихідні речовини, допоміжні сполуки та розчинники, які були використані в роботі, отримували та очищали за стандартними методиками. Морфолін-4-амін, α -хлорацетон були придбані у фірми Acros Organics і використані без додаткового очищення. Несиметричні тіосечовини одержані шляхом взаємодії R-фенілізотіоціанатів і морфолін-4-аміну в середовищі сухого діоксану [6]. Синтез R-фенілізотіоціанатів здійснений шляхом обробки ароматичних амінів тетраметилтіурамдисульфідом з наступним руйнуванням проміжного продукту $N_{(1)}$ -арил-N,N-диметилтіосечовини під дією концентрованої HCl [7]. α -Бром-4-хлорацетофенон **4** одержували шляхом бромовання 4-хлорацетофенону [8]. Перебіг реакції контролювали методом тонкошарової хроматографії, використовуючи силікагель Fluka (60 F254) пластини (0,25 мм). Візуалізація була зроблена з УФ-світлом. Температури плавлення синтезованих сполук визначали капілярним методом. Елементний аналіз вмісту азоту здійснювали методом Дюма. 1H ЯМР-спектри реєстрували на приладі Varian Gemini 400 МГц в ДМСO- d_6 , як внутрішній стандарт використовували тетраметилсилан (ТМС). ^{13}C ЯМР-спектри та експеримент ROESY виконані на приладі Varian MR-400 в ДМСO- d_6 , як внутрішній стандарт використовували тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви наведені в шкалі δ (м.ч.). Мас-спектри реєстрували на приладі Agilent LC/MSD SL 1100 (США).

Загальна методика синтезу гідрохлоридів N-[4-метил-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну 3a-i. Еквімолярні кількості 1-морфолін-4-іл-3-R-фенілтіосечовини **1a-i** та α -хлорацетону **2** кип'ятили в етанолі протягом 1 год. Кінець реакції контролювали методом ТШХ. Одержані тверді продукти **3a-i** фільтрували, промивали водою і кристалізували з відповідних розчинників.

Гідрохлорид N-[4-метил-2-(3-хлорофеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 3a. Вихід – 87%. Т. пл. – 123-124°C (етанол). Вирахувано для $C_{14}H_{16}ClN_3OS$ HCl N 12.13%. Знайдено, %: N 12.40. MS m/z: 311.2 [(M+H-HCl)⁺].

Гідрохлорид N-[4-метил-2-(2,4-диметилфеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 3b. Вихід – 85%. Т. пл. – 110-112°C (пропанол-2). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСO- d_6) δ : 1.84 (с, 3H, CH₃), 2.02 (с, 3H, CH₃), 2.39 (с, 3H, CH₃), 2.80-3.01 (м, 4H, CH₂NCH₂), 3.51-3.93 (м, 4H, CH₂OCH₂), 6.98 (с, 1H, 5H-тіазол), 7.28-7.49 (м, 3H, Ar-H), 10.80 (с, 1H, NH⁺). Вирахувано для $C_{16}H_{21}N_3OS$ HCl N 12.36%. Знайдено, %: N 12.50.

Гідрохлорид N-[4-метил-2-(2,5-диметилфеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 3c. Вихід – 84%. Т. пл. – 115-117°C (пропанол-2). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСO- d_6) δ : 1.84 (с, 3H, CH₃), 2.00 (с, 3H, CH₃), 2.37 (с, 3H, CH₃), 2.75-3.00 (м, 4H, CH₂NCH₂), 3.50-3.83 (м, 4H, CH₂OCH₂), 6.99 (с, 1H, 5H-тіазол), 7.33-7.42 (м, 3H, Ar-H), 10.80 (с, 1H, NH⁺). Вирахувано для $C_{16}H_{21}N_3OS$ HCl N 12.36%. Знайдено, %: N 12.51.

Гідрохлорид N-[4-метил-2-(2,6-диметилфеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 3d. Вихід – 86%. Т. пл. – 146-149°C (пропанол-2). Вирахувано для $C_{16}H_{21}N_3OS$ HCl N 12.36%. Знайдено, %: N 12.53. MS m/z: 304.2 [(M+H-HCl)⁺].

Гідрохлорид N-[4-метил-2-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну 3e. Вихід – 75%. Т. пл. – 136-138°C (пропанол-2). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСO- d_6) δ : 1.88 (с, 3H, CH₃), 2.77-2.99 (м, 4H, CH₂NCH₂), 3.42-3.81 (м, 4H, CH₂OCH₂), 6.96 (с, 1H, 5H-тіазол), 7.60-7.72 (м, 5H, Ar-H), 10.80 (с, 1H, NH⁺). Вирахувано для $C_{14}H_{17}N_3OS$ HCl N 13.47%. Знайдено, %: N 13.65.

Гідрохлорид N-[4-метил-2-(4-етоксифеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 3f. Вихід – 77%. Т. пл. – 148-152°C (пропанол-2). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСO- d_6) δ : 1.38 (т, 3H, OCH₂CH₃), 1.89 (с, 3H, CH₃), 2.80-2.95 (м, 4H, CH₂NCH₂), 3.42-3.82 (м, 4H, CH₂OCH₂), 4.13 (кв, 2H, OCH₂CH₃), 6.94 (с, 1H, 5H-тіазол), 7.19 і 7.52 (д-д, 4H, C₆H₄), 10.70 (с, 1H, NH⁺). Вирахувано для $C_{16}H_{22}N_3O_2S$ HCl N 11.81%. Знайдено, %: N 12.15.

Гідрохлорид N-[4-метил-2-(2-метоксифеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 3g. Вихід – 79%. Т. пл. – 162-165°C (пропанол-2). Вирахувано для $C_{15}H_{19}N_3O_2S$ HCl N 12.29%. Знайдено, %: N 12.41. MS m/z: 307.2 [(M+H-HCl)⁺].

Гідрохлорид N-[4-метил-2-(2,3-диметилфеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 3h. Вихід – 82%.

Т. пл. – 146-150°C (пропанол-2). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 1.84 (с, 3H, CH_3), 1.94 (с, 3H, CH_3), 2.37 (с, 3H, CH_3), 2.80-2.90 (м, 4H, CH_2NCH_2), 3.49-3.81 (м, 4H, CH_2OCH_2), 7.03 (с, 1H, 5H-тіазол), 7.34-7.52 (м, 3H, Ar-H), 10.90 (с, 1H, NH^+). Вирахувано для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS HCl}$ N 12.36%. Знайдено, %: N 12.58.

Гідрохлорид *N*-[4-(4¹-хлорофеніл)-2-(4-хлорофеніл)міно]тіазол-3-іл]-морфоліну 3i. Вихід – 87%. Т. пл. – 152-154°C (етанол). Вирахувано для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{OS HCl}$ N 12.13%. Знайдено, %: N 12.35. МС m/z: 311.2 [(M+H-Cl)⁺].

Методика синтезу α -бром-4-хлорацетофенону 4. До розчину 0,05 Моль 4-хлорацетофенону в 150 мл метанолу додавали 0,055 Моль брому з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 35°C. Після знебарвлення реакційну суміш виливали на 0,5 кг подрібненого льоду. Одержаний α -бром-4-хлорацетофенон фільтрували, промивали водою, сушили.

Загальна методика синтезу гідробромідів *N*-[4-(4¹-хлорофеніл)-2-*R*-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну 5e-g, 5l, 5m. Еквімолярні кількості 1-морфолін-4-іл-3-*R*-фенілтіосечовини **1e-g, 1l, 1m** та α -бром-4-хлорацетофенону **4** кип'ятили в етанолі протягом 1-3 год. Кінець реакції контролювали методом ТШХ. Одержані тверді продукти **5e-g, 5l, 5m** фільтрували, промивали водою і перекристалізували з відповідних розчинників.

Загальна методика синтезу *N*-[4-(4¹-хлорофеніл)-2-*R*-фенілімінотіазол-3-іл]-морфолінів 6h-k. Еквімолярні кількості 1-морфолін-4-іл-3-*R*-фенілтіосечовини **1h-k** та α -бром-4-хлорацетофенону **4** кип'ятили в етанолі протягом 1-3 год. Кінець реакції контролювали методом ТШХ. Реакційну суміш кип'ятили, упарювали до об'єму 15-20 мл і додавали 20 мл 10% розчину NH_4OH . Одержані осадки сушили і перекристалізували з відповідних розчинників.

Гідробромід *N*-[4-(4¹-хлорофеніл)-2-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну 5e. Вихід – 83%. Т. пл. – 196-198°C (пропанол-2). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 2.60-3,05 (м, 4H, CH_2NCH_2), 3.40-3,93 (м, 4H, CH_2OCH_2), 7.16 і 7.31 (д-д, 4H, C_6H_4), 7.49 (с, 1H, 5H-тіазол), 7.56 (м, 5H, C_6H_5), 10.80 (с, 1H, NH^+). Вирахувано для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{OS HBr}$ N 9.28%. Знайдено, %: N 9.56.

Гідробромід *N*-[4-(4¹-хлорофеніл)-2-(4'-етоксибеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 5f. Вихід – 81%. Т. пл. – 197-198°C (пропанол-2). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 1.33 (т, 3H, OCH_2CH_3), 2.80-2.95 (м, 4H, CH_2NCH_2), 3.49-3.85 (м, 4H, CH_2OCH_2), 4.07 (кв, 2H, OCH_2CH_3), 7.04 і 7.19 (д-д, 4H, C_6H_4), 7.35-7.55 (м, 5H, 1H-тіазол + Ar-H), 10.70 (с, 1H, NH^+). Вирахувано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S HBr}$ N 8.46%. Знайдено, %: N 8.70.

Гідробромід *N*-[4-(4¹-хлорофеніл)-2-(2'-метоксибеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 5g. Вихід – 78%. Т. пл. – 196-198°C (пропанол-2). Ви-

рахувано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{OS HBr}$ N 8.70%. Знайдено, %: N 8.95. МС m/z: 402.2 [(M+H-HBr)⁺].

***N*-[4-(4¹-Хлорофеніл)-2-(2',3'-диметилфеніліміно)тіазол-3-іл]-морфолін 6h.** Вихід – 79%. Т. пл. – 112-114°C (гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 2.03 (с, 3H, CH_3), 2.25 (с, 3H, CH_3), 2.50-2.70 (м, 4H, CH_2NCH_2), 3.60-3.72 (м, 4H, CH_2OCH_2), 6.35 (с, 1H, 5H-тіазол), 6.86-7.11 (м, 3H, Ar-H), 7.06 і 7.20 (д-д, 4H, C_6H_4). Вирахувано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{OS}$ N 10.51%. Знайдено, %: N 10.81.

***N*-[4-(4¹-Хлорофеніл)-2-(4'-хлорофеніліміно)тіазол-3-іл]-морфолін 6i.** Вихід – 87%. Т. пл. – 150°C (гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ , м. ч.: 2.59 (уш. с, 4H, CH_2NCH_2), 3.64 (уш. с, 4H, CH_2OCH_2), 6.49 (с, 1H, 5H-тіазол), 7.12 (м, 2H, ArH), 7.19 (м, 2H, ArH), 7.30 (м, 2H, ArH), 7.38 (м, 2H, ArH). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMCO-d_6) δ , м. д.: 55.0, 66.0, 103.6, 128.3, 128.8, 129.7, 129.7, 130.1, 131.7, 132.9, 136.6, 137.9, 166.8. Вирахувано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$ N 10.34%. Знайдено, %: N 10.49.

***N*-[4-(4¹-Хлорофеніл)-2-(3'-метилфеніліміно)тіазол-3-іл]-морфолін 6j.** Вихід – 75%. Т. пл. – 139-140°C (гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 2.23 (с, 3H, CH_3), 2.55-2.70 (м, 4H, CH_2NCH_2), 3.62-3.73 (м, 4H, CH_2OCH_2), 6.43 (с, 1H, 5H-тіазол), 6.95-7.20 (м, 4H, C_6H_4), 7.13 і 7.26 (д-д, 4H, Ar-H). Вирахувано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{OS}$ N 10.89%. Знайдено, %: N 11.13.

***N*-[4-(4¹-Хлорофеніл)-2-(4'-метоксибеніліміно)тіазол-3-іл]-морфолін 6k.** Вихід – 74%. Т. пл. – 187-190°C (гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 2.52-2.67 (м, 4H, CH_2NCH_2), 3.58-3.76 (м, 4H, CH_2OCH_2), 3.75 (с, 3H, OCH_3), 6.34 (с, 1H, 5H-тіазол), 6.85 і 7.06 (д-д, 4H, C_6H_4), 7.12 і 7.24 (д-д, 4H, C_6H_4). Вирахувано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ N 10.45%. Знайдено, %: N 10.61.

Гідробромід *N*-[4-(4¹-хлорофеніл)-2-(2'-метилфеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 5l. Вихід – 75%. Т. пл. – 197-199°C (пропанол-2). Вирахувано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{OS HBr}$ N 9.00%. Знайдено, %: N 9.24. МС m/z: 386.2 [(M+H-HBr)⁺].

Гідробромід *N*-[4-(4¹-хлорофеніл)-2-(4'-метилфеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 5m. Вихід – 76%. Т. пл. – 196-200°C (пропанол-2). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 2.34 (с, 3H, CH_3), 2.80-3.01 (м, 4H, CH_2NCH_2), 3.51-3.93 (м, 4H, CH_2OCH_2), 7.04-7.45 (м, 9H, 1H-тіазол + 8H аром), 10.70 (с, 1H, NH^+). Вирахувано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{OS HBr}$ N 9.00%. Знайдено, %: N 9.17.

Висновки

1. В умовах реакції Ганча синтезовані неописані в літературі похідні *N*-[4-метил(4¹-хлорофеніл)-2-*R*-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну.

2. Структура і чистота синтезованих сполук підтверджені за допомогою елементного аналізу, температур плавлення, ^1H ЯМР-спектроскопії і хромато-мас-спектрометрії.

Література

1. Vovk M. V. *Visn. NAN Ukraini*, 2015, No.3, pp.38-43.
2. Demchenko S. A., Jadlovs'kij O. Ye., Bobkova L. S., Buhtiarova T. A. *Farm. zhurn. – Pharm. journal*, 2012, No.3, pp.49-54.
3. Chupahin O. N., Sidorova L. P., Perova N. M., Rusinov V. L., Makarov V. A., Logvinova Ju. S., Vasil'eva T. M. Patent 2456284 Rossijskaja Federacija, MPK C 07 D 417/12 A 61 K 31/549 A 61 K 31/5377 A 61 K 31/427 A 61 P 7/02, 2012, Bjul. No.20.
4. El-Wahaba H. A., El-Fattahb M. A., El-Khalik N. A., Nassara H.S., Abdelall M. M. *Progress in Organic Coatings*, 2014, Vol. 77, Is. 9, pp.1506-1511.
5. Mohort M. A., Pupisheva O. V. *Dosiagnennja biologii ta medicini — The achievements of biology and medicine*, 2011, No.2(18), pp.7-10.
6. Yeromina H. O., Drapak I. V., Perekhoda L. O., Yaremenko V. D., Demchenko A. M. *Der Pharma Chemica*, 2016, Vol. 8, Is. 3, pp.64-70.
7. Demchenko A. M., Yanchenko V. A., Kisly V. V., Lozinskii M. S. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2005, Vol. 41, No.5, pp.668-672.
8. Chidan K., Chong K., SiauHui M., TzeShyang C., Wan-Sin L., ChingKheng Q. *Molecules*, 2015, Vol. 20, Is. 10, pp.18827-18846.

Надійшла до редакції 30.04.2016 р.