

С. А. Чумаченко, О. В. Шаблыкин, Э. Б. Русанов^а, В. С. Броварец*

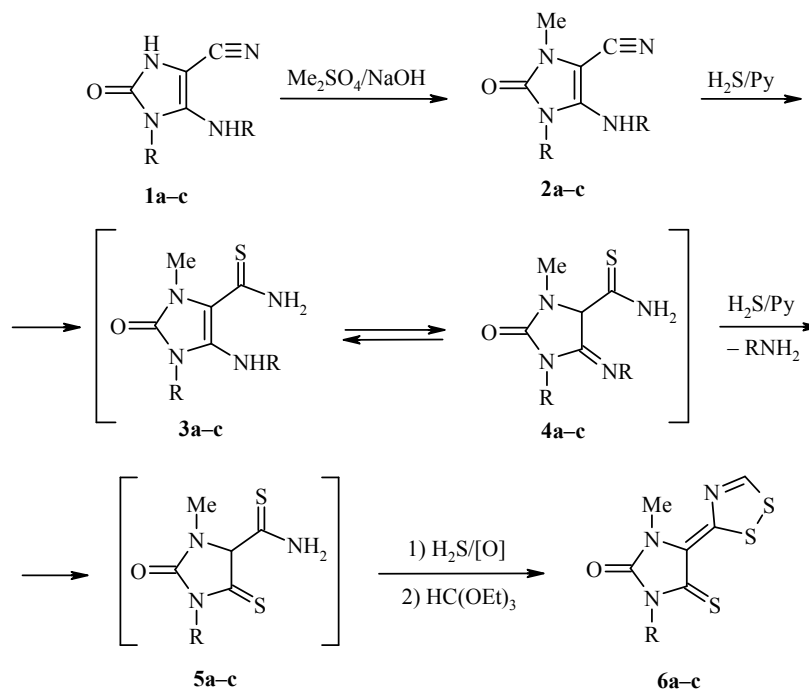
**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1,5-ДИЗАМЕЩЁННЫХ
3-МЕТИЛ-2-ОКСО-2,3-ДИГИДРО-1*H*-ИМИДАЗОЛ-4-КАРБОНИТРИЛОВ
С СЕРОВОДОРОДОМ**

Исследовано взаимодействие 1-алкил(арил)-5-алкил(арил)амино-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-карбонитрилов с сероводородом, которое неожиданно привело, после обработки продуктов реакции триэтилортоформиатом, к производным 1,2,4-дитиазол-3-илиден-5-тиоксоимидазолидин-2-она.

Ключевые слова: дитиазолы, 3-метилимидазол-2-оны, сероводород, триэтилортоформиат.

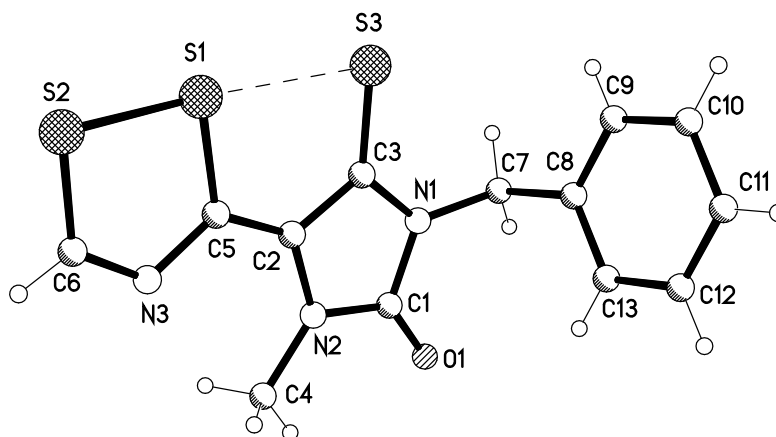
Ранее нами было показано, что при взаимодействии замещённых 2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-карбонитрилов **1** с сероводородом в пиридине, образуются соответствующие тиамиды – перспективные исходные вещества для получения аналогов пуриновых оснований [1]. Иначе реагируют с сероводородом *N*-метильные производные **2**: реакция не останавливается на стадии получения ожидаемых тиамидов **3** или их прототропных изомеров **4**, при этом образуется сложная смесь из одиннадцати продуктов, среди которых основными (~50%) являются 1-*R*-3-метил-2-оксо-5-тиоксоимидазолидин-4-карботиамиды **5**. Наличие их в реакционной смеси было зафиксировано при помощи хромато-масс-спектрометрии: соединение **5a** (R_f 0.44, m/z 280 [M+1]⁺); соединение **5b** (R_f 0.36, m/z 266 [M+1]⁺); соединение **5c** (R_f 0.42, m/z 280 [M+1]⁺). Подобные превращения *N*-замещённых иминных фрагментов в тиоксогруппу, под действием осерняющих агентов, ранее были описаны в литературе [2, 3]. Выделить в индивидуальном состоянии производные имидазола **5a–c** нам не удалось, однако при нагревании реакционной смеси образующихся продуктов, содержащей осерняющие агенты, с триэтилортоформиатом, были получены производные 1,2,4-дитиазол-3-илидена **6a–c** с умеренными выходами.

Состав и строение соединений **6a–c** подтверждены результатами элементного анализа, данными ИК спектров, масс-спектрометрии, спектров ЯМР ¹H и ¹³C, а также данными РСА (соединение **6a**). В ИК спектрах соединений **6a–c** характерической является полоса поглощения валентных колебаний группы С=О при ν 1701–1717 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H присутствует синглет Н-5' дитиазолилиденового фрагмента в области δ 9.81–9.86 и группы NMe при δ 3.67–3.73 м. д. Спектры ЯМР и результаты ТСХ свидетельствуют о наличии одного геометрического изомера в продуктах реакции **6a–c**.



1–6 a R = Bn, b R = Ph, c R = 4-MeC₆H₄

Для рассмотрения пространственного строения продуктов **6a–c** нами проведено рентгеноструктурное исследование соединения **6a** (рисунок). Центральный 5-членный N(1)–N(2)–C(1–3) гетероцикл планарен в пределах 0.05 Å, а распределение длин связей и валентных углов свидетельствует о сопряжении неподеленной электронной пары атомов N(1) и N(2) с π-системами связей C=O, C=S и C=C в гетероцикле. Так, суммы валентных углов при атомах азота равны 360°, в то время как все, формально одинарные внутрициклические связи C–C и C–N заметно укорочены по сравнению со стандартными значениями, характерными для одинарных связей, что свидетельствует о делокализации электронной плотности по связям внутри гетероцикла. Весьма похожие геометрические характеристики найдены ранее для 5-бензилиден-3-метил-1-фенил-1,3-дiazациклопентан-2-он-4-тиона [4], однако в исследованном нами соединении связь C(2)–C(3) укорочена на 0.06 Å, что связано, по-видимому, со стабилизацией структуры посредством вторичного взаимодействия. Дитиазольный гетероцикл фактически копланарен с центральным 5-членным гетероциклом в силу эффективного сопряжения. В структуре молекулы **6a** наблюдается внутримолекулярное аттрактивное взаимодействие между атомом S(1) дитиазольного цикла и атомом S(3) на расстоянии 2.802 Å, что достаточно характерно для подобных систем [5].



Общий вид молекулы соединения **6a**

Основные длины связей (*l*) и валентные углы (ω) соединения **6a**

Основные длины связей	<i>l</i> , Å	Валентные углы	ω , град.
C(1)–N(1)	1.399(3)	N(2)–C(1)–N(1)	106.6(2)
C(3)–N(1)	1.369(3)	C(3)–N(1)–C(1)	110.2(2)
C(1)–N(2)	1.360(3)	C(1)–N(2)–C(2)	109.6(2)
C(2)–N(2)	1.405(3)	N(1)–C(3)–C(2)	106.8(2)
C(2)–C(3)	1.411(3)	N(2)–C(2)–C(3)	106.8(2)
C(3)–S(3)	1.665(2)	N(1)–C(3)–S(3)	127.0(2)
C(2)–C(5)	1.372(3)	C(2)–C(3)–S(3)	126.23(19)
C(5)–N(3)	1.362(3)	C(6)–N(3)–C(5)	115.7(2)
C(6)–N(3)	1.286(3)	N(3)–C(5)–S(1)	117.69(18)
C(5)–S(1)	1.778(2)	C(2)–C(5)–S(1)	120.09(19)
C(6)–S(2)	1.707(3)	N(3)–C(6)–S(2)	122.1(2)
S(1)–S(2)	2.1055(10)	C(5)–S(1)–S(2)	91.56(9)
S(1)⋯S(3)	2.802(1)	C(6)–S(2)–S(1)	92.93(10)
		S(2)–S(1)⋯S(3)	176.6(2)

Сочетание в одной молекуле фармакофорных дитиазолилиденового [6, 7] и 5-тиоксоимидазолидин-2-онового [8] фрагментов делает соединения **6a–c** перспективными объектами для поиска биорегуляторов различного действия.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Vertex-70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на приборе Bruker AVANCE DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт TMC. Хромато-масс-спектры записаны при использовании жидкостной хромато-масс-спектрометрической системы на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1100 Series, оснащённом диодной матрицей с масс-селективным детектором Agilent LC/MSD SL. Параметры хромато-масс анализа: колонка – Zorbax SB-C18 1.8 мкм, 4.6×15 мм (PN 821975-932); растворители: А – ацетонитрил–вода, 95 : 5, 0.1% трифторуксусная кислота, Б – 0.1% водная трифторуксусная кислота; поток элюента – 3 мл/мин; объём впрыскивания – 1 мкл; УФ детекторы – 215, 254, 285 нм; метод ионизации – химическая ионизация при атмосферном давлении (APCI), диапазон сканирования m/z 80–1000. Температуры плавления измеряли на приборе Fisher-Johns.

1-Бензил(фенил)-5-бензил(фенил)амино-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-карбонитрилы 2a,b получают по методике [1].

3-Метил-1-(4-метилфенил)-5-[(4-метилфенил)амино]-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-карбонитрил (2c) получают аналогично соединениям **2a,b**. Выход 70%, т. пл. 173–175 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1698 (C=O, полоса с плечом), 2206 (CN), 3026–3212 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.32 (3H, с, CH_3); 2.41 (3H, с, CH_3); 3.33 (3H, с, NCH_3); 6.96–7.41 (8H, м, H Ar); 8.21 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z : 319 $[\text{M}+1]^+$. Найдено, %: C 71.49; H 5.58; N 17.69. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 71.68; H 5.70; N 17.60.

(4*E*)-1-R-4-(3*H*-1,2,4-Дитиазол-3-илиден)-3-метил-5-тиоксоимидазолидин-2-оны 6a–с (общая методика). Растворяют 5 ммоль соответствующего соединения **2a–с** в смеси 10 мл пиридина и 1 мл триэтиламина, пропускают быстрый ток сероводорода в течение 1 ч, перемешивают 2 ч при 20–25 °С, прибавляют 50 мл воды и экстрагируют дихлорметаном (3×10 мл). Дихлорметан удаляют в вакууме, полученное масло растворяют в 10 мл триэтилортоформиата, кипятят 4 ч, выпавший осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, перекристаллизовывают из диоксана.

(4*E*)-1-Бензил-4-(3*H*-1,2,4-дитиазол-3-илиден)-3-метил-5-тиоксоимидазолидин-2-он (6a). Выход 41%, т. пл. 178–180 °С. R_f 0.69. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1494, 1568, 1701 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.67 (3H, с, NCH_3); 5.06 (2H, с, CH_2); 7.25–7.43 (5H, м, H Ph); 9.81 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 39.5, 45.8, 126.1, 128.1, 128.1, 129.0, 136.2, 153.7, 159.9, 171.00, 171.4. Масс-спектр, m/z : 322 $[\text{M}+1]^+$. Найдено, %: C 48.67; H 3.51; N 13.21; S 30.07. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}_3$. Вычислено, %: C 48.57; H 3.45; N 13.07; S 29.93.

(4*E*)-4-(3*H*-1,2,4-Дитиазол-3-илиден)-3-метил-1-фенил-5-тиоксоимидазолидин-2-он (6b). Выход 35%, т. пл. 219–221 °С. R_f 0.63. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1309, 1399, 1421, 1488, 1565, 1717 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.73 (3H, с, NCH_3); 7.45–7.58 (5H, м, H Ph); 9.85 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 31.5, 116.1, 127.6, 128.5, 130.5, 137.1, 153.8, 160.1, 171.2, 171.5. Масс-спектр, m/z : 308 $[\text{M}+1]^+$. Найдено, %: C 46.72; H 2.84; N 13.56; S 31.45. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}_3$. Вычислено, %: C 46.88; H 2.95; N 13.67; S 31.29.

(4*E*)-4-(3*H*-1,2,4-Дитиазол-3-илиден)-3-метил-1-(4-метилфенил)-5-тиоксоимидазолидин-2-он (6c). Выход 37%, т. пл. 221–223 °С. R_f 0.65. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1403, 1421, 1488, 1518, 1568, 1716 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.40 (3H, с, CH_3); 3.73 (3H, с, NCH_3); 7.29 (4H, с, H Ar); 9.86 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 39.4, 39.5, 126.6, 127.8, 130.3, 132.1, 139.0, 153.3, 160.3, 171.2, 171.3. Масс-спектр, m/z : 322 $[\text{M}+1]^+$. Найдено, %: C 48.61; H 3.29; N 13.15; S 29.84. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}_3$. Вычислено, %: C 48.57; H 3.45; N 13.07; S 29.92.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **6a с** линейными размерами 0.06 × 0.22 × 0.28 мм проведено при комнатной температуре на дифрактометре Bruker Smart Apex II (λ MoK α -излучение, графитовый монохроматор, θ_{\max} 26.31°, сегмент сферы $-8 \leq h \leq 13$, $-9 \leq k \leq 8$, $-21 \leq l \leq 22$). Всего было собрано 7857 отражений, из которых 2809 являются независимыми (R -фактор усреднения 0.0367). Была введена коррекция поглощения по программе SADABS методом мультисканирования ($T_{\min}/T_{\max} = 0.8659/0.9689$). Кристаллы соединения **6a** моноклинные, пространственная группа $P2_1/c$, $a = 10.5041(8)$, $b = 7.2532(4)$, $c = 18.3171(10)$ Å, $\beta = 93.701(4)^\circ$, $V = 1392.64(15)$ Å³, $Z = 4$, $d_c = 1.533$, $\mu = 0.530$ мм⁻¹, $F(000)$ 664. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием программ SHELXS97 и SHELXL97 [9, 10]. Атомы водорода выявлены и уточнены изотропно. В уточнении использовано 1980 отражений с $I > 2\sigma(I)$, (225 уточняемых параметров, число отражений на параметр 8.8, использована весовая схема $\omega = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0289P)^2 + 0.5289P]$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, отношение максимального (среднего) сдвига к погрешности в последнем цикле 0.041 (0.002). Окончательные значения факторов расходимости $R_1(F) = 0.0384$, $wR_2(F^2) = 0.0743$ по отражениям с $I > 2\sigma(I)$, $R_1(F) = 0.0694$, $wR_2(F^2) = 0.0867$, GooF 1.02 по всем независимым отражениям. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье после последнего цикла уточнения 0.23 и -0.25 е/Å³. Результаты PCA депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 805442).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. А. Чумаченко, О. В. Шаблыкн, А. П. Козаченко, Т. В. Осадчук, В. С. Броварец, *XTC*, 410 (2011). [*Chem. Heterocycl. Comp.* **47**, 410 (2011)].
2. E. Ziegler, C. Mayer, J. G. Zwainz, *Z. Naturforsch.*, **30b**, 760 (1975).
3. L. Skrzypek, *Heterocycles*, **51**, 2111 (1999).
4. J. P. Declercq, G. Germain, M. van Meerssche, J. A. Falmagne, S. D. Carter, L. Ghosez, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **89**, 661 (1980).
5. H. Graubaum, G. Lutze, M. Ramm, *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, **84**, 83 (1993).
6. T. Raj, R. K. Bhatia, R. K. Sharma, V. Gupta, D. Sharma, M. P. S. Ishar, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 3209 (2009).
7. T. Raj, R. K. Bhatia, A. Kapur, M. Sharma, A. K. Saxena, M. P. S. Ishar, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 790 (2010).
8. A. M. Sh. El-Sharief, Z. Moussa, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 4315 (2009).
9. G. M. Sheldrick, *SHELXS97. Program for Crystal Structure Solution*, Göttingen, Germany, 1997.
10. G. M. Sheldrick, *SHELXL97. Program for Crystal Structures Refinement*, Göttingen, Germany, 1997.

Институт биоорганической химии
и нефтехимии НАН Украины,
ул. Мурманская, 1, Киев 02660, Украина
e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Поступило 03.02.2011
После доработки 30.06.2011

^aИнститут органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина
e-mail: rusanov@ioch.kiev.ua