

Посвящается академику РАН Ю. Н. Бубнову
в связи с его 80-летним юбилеем

А. В. Зорина¹, Н. В. Столповская¹, Х. С. Шихалиев^{1*},
А. С. Перегудова¹, В. А. Ивонин¹

РЕАКЦИИ РЕЦИКЛИЗАЦИИ *N*-АРИЛМАЛЕИМИДОВ С ПОЛИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

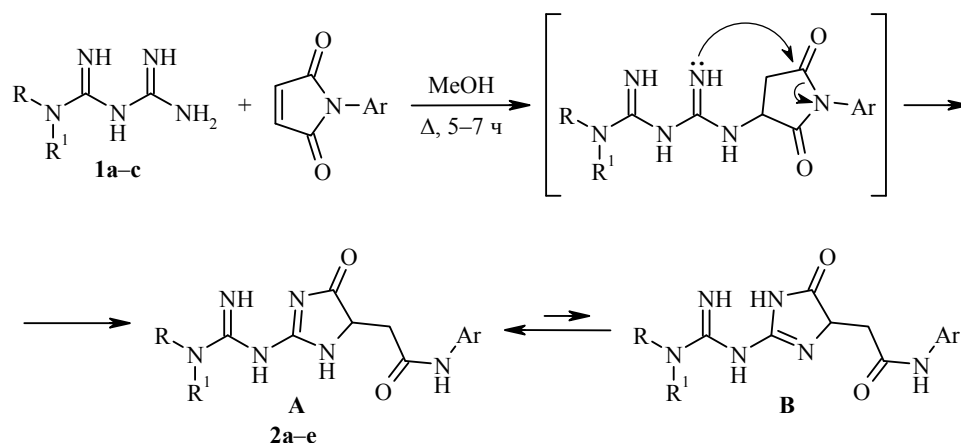
Взаимодействием *N*-арилмалеимидов с *N*-замещёнными бигуанидами и амидино-тиомочевинной получены новые замещённые имидазолиноны и тиазолиноны.

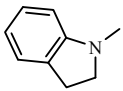
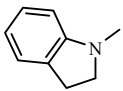
Ключевые слова: амидинотиомочевина, *N*-арилмалеимиды, бигуаниды, имидазолинон, тиазолинон, рециклизация.

Замещённые имидазолиноны и тиазолиноны проявляют широкий спектр биологической активности [1–3]. В то же время, имея в своей структуре несколько реакционноспособных функциональных групп, они представляют интерес как субстраты для получения новых гетероциклических соединений. В свою очередь, *N*-арилмалеимиды активно используются в молекулярном дизайне самых разнообразных гетероциклических матриц как линейно связанных, так и конденсированных [4–10]. Ранее было показано, что в реакциях с различными 1,4-бинуклеофилами *N*-арилмалеимиды выступают в роли C(3)-электрофила, приводя к образованию шестичленных гетероциклических систем: пиперидинонов [6], гидрированных тиазинонов [11–12], оксазинонов [13]. В то же время с 1,3-бинуклеофилами арилмалеимиды ведут себя не столь однозначно и могут выступать как в роли C(3)-электрофила, образуя пятичленные гетероциклические системы: пирролидины [4, 8], имидазолиноны [7], тиазолиноны [14–16], так и в роли C(4)-электрофила, образуя, соответственно, шестичленные гетероциклы [7–9, 17]. Зачастую происходит образование смеси пяти- и шестиатомных гетеросистем [7, 9].

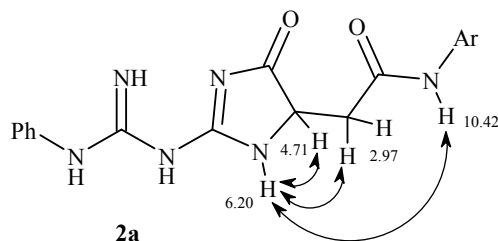
Целью данной работы было изучение реакций рециклизации *N*-арилмалеимидов под действием *N,N*- и *N,S*-полинуклеофилов, таких как *N*-замещённые бигуаниды и амидинотиомочевина.

Несмотря на то, что *N*-замещённые бигуаниды **1a–c** представляют собой полинуклеофильные соединения, было установлено, что при взаимодействии с *N*-арилмалеимидами циклизация протекает с участием гуанидинового фрагмента. Реакции проводили при кипячении исходных реагентов в метаноле в течение 5–7 ч. По-видимому, на первой стадии процесса аминогруппа концевой гуанидинового фрагмента бигуанида присоединяется к двойной связи арилмалеимида [18], на второй – сукцинимидный фрагмент рециклизуется с образованием имидазолинонового цикла за счёт атаки нуклеофильного атома азота иминогруппы. В результате реакции был синтезирован ряд замещённых *N*-арил(4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-5-ил)-ацетамидов **2a–e**. Использование диоксана или ДМФА в качестве растворителя снижает выходы целевых продуктов в связи с протеканием большего числа побочных процессов.



Исходный бигуанид	RR ¹ N-	Ar	Время реакции, ч	Имидазолинон	Выход, %
1a	PhNH-	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	5	2a	65
1a	PhNH-	4-FC ₆ H ₄	5	2b	60
1b	4-MeC ₆ H ₄ NH-	Ph	6	2c	63
1c		Ph	7	2d	57
1c		4-MeC ₆ H ₄	7	2e	59

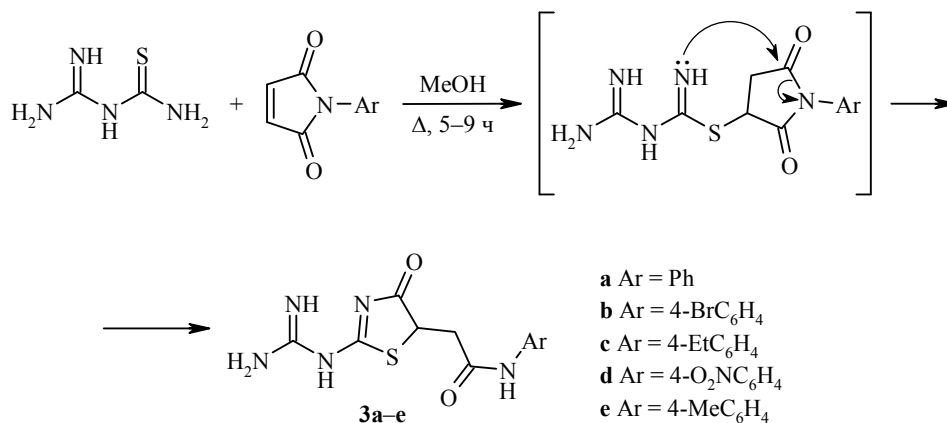
В реакциях *N*-арилмалеимидов с N^1, N^3 -бинуклеофилами возможно формирование имидазольного [7] или пиримидинового [7–9, 17] цикла. Существенное влияние на направление реакции оказывают природа нуклеофильных реагентов, а также условия проведения процессов. Так, в случае аминобензимидазолов при кипячении исходных реагентов в диоксане или ДМФА образуются триазолопиримидины с выходами более 60% [8, 17]. Взаимодействие аминотриазолов с *N*-арилмалеимидами приводит также к аннелированию шестичленного цикла, но в зависимости от растворителя образуются региоизомерные триазолопиримидины [8]. Введение в реакцию аминопиразолов позволяет получать как пиразолопиримидины, так и имидазоимидазолы [7]. Доказательство образования в условиях реакции *N*-малеимидов с бигуанидами именно пятичленного цикла основано на анализе данных спектроскопии ЯМР ¹H. При образовании шестичленных пиримидинов сигналы метинового протона наблюдаются в виде дублета дублетов при 5.03–5.30 м. д. [7–8, 17], в спектре имидазолинонов сигнал этого протона (триплет) находится в области 4.75–4.92 м. д. [7]. В соединениях **2a–e** сигнал метинового протона в виде триплета расположен в области 4.40–4.70 м. д., что позволяет сделать выбор в пользу имидазолиноновой структуры. Это также подтверждается данными спектров ЯМР ¹³C. Для имидазолинонов **2a–e** возможна реализация двух альтернативных таутомерных форм **A** и **B**. Анализ спектров NOESY соединения **2a** подтверждает образование формы **A**. Об этом свидетельствует наличие кросс-пиков протонов



Характеристические взаимодействия в спектре NOESY соединения **2a**

аминогруппы имидазольного цикла с метиновым (6.20 ↔ 4.71) и метиленовым протонами (6.20 ↔ 2.97), а также протоном NH амидного фрагмента (6.20 ↔ 10.42) (рисунок). Подобные взаимодействия невозможны для таутомерной формы **B**.

Амидинотиомочевина при взаимодействии с реагентами различной природы может вести себя как N^1, N^3 -, N^1, N^5 -бинуклеофил и S, N^3 -бинуклеофил [19–20]. Установлено, что в реакциях с *N*-арилмалеимидами реализуется последний вариант. Взаимодействие арилмалеимидов и амидинотиомочевины проводили при кипячении исходных реагентов в метаноле в течение 5–9 ч. Вероятно, на первой стадии протекает присоединение наиболее нуклеофильного атома серы к активированной двойной связи *N*-арилмалеимида [12], на второй – рециклизация сукцинимидного цикла под действием нуклеофильного атома азота иминогруппы с образованием тиазолинонов **3a–e**. Однозначно доказать структуру соединений **3a–e** можно на основании анализа спектральных данных. Характер расщепления сигналов, химический сдвиг и значения констант спин-спинового взаимодействия метиленовых и метинового протонов совпадают с литературными данными для тиазолинонов, полученных при взаимодействии *N*-арилмалеимидов с производными тиомочевины. Структура соединений доказана также методом спектроскопии ЯМР ^{13}C [14–16].



Участие в реакции именно фрагмента тиомочевины подтверждается наличием в масс-спектрах соединений **3a–e** молекулярного иона с m/z 84, соответствующего молекуле дициандиамида. Расщепление с образованием этого соединения возможно только для тиазолинонов.

Соединения **2**, **3 a–e** в своей структуре имеют несколько реакционных центров и могут быть использованы в синтезе новых гетероциклических систем.

Таким образом, установлено, что замещённые бигуаниды и амидино-тиомочевина в реакциях с *N*-арилмалеимидами ведут себя как, N^1, N^3 - и S^1, N^3 -бинуклеофилы соответственно. Взаимодействия протекают с образованием новых замещённых имидазолинонов и тиазолинонов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в DMSO-d_6 при 30 °С. В качестве стандарта в спектрах ЯМР ^1H использованы сигналы остаточных протонов растворителя (2.50 м. д.), в спектрах ЯМР ^{13}C – сигнал атомов углерода DMSO-d_6 (39.5 м. д.). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C осуществлено на основе справочных и литературных данных [10, 17, 21]. Для записи двумерных спектров использованы стандартные методики фирмы Bruker. Время смешивания в спектрах NOESY – 0.3 с. Масс-спектры (ионизация ЭУ, 70 эВ) записаны на спектрометре MX-1321 с прямым вводом образца при 100–150 °С. Элементный анализ выполнен на приборе Perkin Elmer 2400. Температуры плавления определены на приборе ПТП-М. Контроль за ходом реакций проведён методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент CHCl_3 –MeOH, 10:1.

***N*-Арил(4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-5-ил)ацетамида 2а–е** (общая методика). Смесь 10 ммоль бигуанида 1а–с [22], 10 ммоль соответствующего *N*-арилмалеимида и 5 мл MeOH кипятят в течение 5–7 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси 2-PrOH–ДМФА, 5:1. Полученные имидазолиноны представляют собой белые порошкообразные вещества.

***N*-(3,4-Дихлорфенил)-2-(2-{{имино(фениламино)метил}амино}-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-5-ил)ацетамид (2а)**. Выход 0.26 г (65%). Т. пл. 169–171 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.88 (1H, д. д., $J = 15.8, J = 4.3$) и 2.97 (1H, д. д., $J = 15.9, J = 5.3$, CH_2); 4.71 (1H, т., $J = 4.8$, 5-CH); 6.20 (2H, с, 2NH); 6.85 (2H, д., $J = 7.6$, Н-2,6 Ph); 7.00 (1H, т., $J = 7.4$, Н-4 Ph); 7.27 (2H, т., $J = 7.8$, Н-3,5 Ph); 7.44 (1H, д. д., $J = 8.8, J = 2.3$, Н-6 Ar); 7.56 (1H, д., $J = 8.8$, Н-5 Ar); 7.98 (1H, д., $J = 2.3$, Н-2 Ar); 8.73 (1H, уш. с, NH); 9.39 (1H, уш. с, NH); 10.42 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 37.0 (CH_2); 57.8 (5-CH); 115.2 (C Ar); 119.1 (C-2,6 Ph); 120.3 (C Ar); 122.5 (C Ar); 122.6 (C Ar); 124.6 (C Ar); 129.1 (C-3,5 Ph); 130.6 (C Ar); 130.9 (C Ar); 138.9 (C Ar); 146.7 (C=N); 168.0 (C=O); 168.7 (C=O); 183.8 (C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 402 $[\text{M}-\text{NH}_3]^+$ (4), 161 $[\text{M}-\text{NH}_3-\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2]^+$ (100). Найдено, %: С 51.63; Н 3.82; N 19.99. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 51.57; Н 3.85; N 20.04.

2-(2-{{Имино(фениламино)метил}амино}-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-5-ил)-*N*-(4-фторфенил)ацетамид (2б). Выход 0.22 г (60%). Т. пл. 157–159 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.78–2.98 (2H, м, CH_2); 4.67–4.73 (1H, м, 5-CH); 6.20 (2H, с, 2NH); 6.85 (2H, д., $J = 7.5$, Н-2,6 Ph); 7.00 (1H, т., $J = 7.3$, Н-4 Ph); 7.08–7.59 (6H, м, Н Ar); 8.72 (1H, уш. с, NH); 9.41 (1H, уш. с, NH); 10.19 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 37.1 (CH_2); 57.8 (5-CH); 115.1 ($^2J_{\text{C-F}} = 22.2$, C-3,5 Ar); 120.9 ($^3J_{\text{C-F}} = 7.6$, C-2,6 Ar); 122.4 (C-2,6 Ph); 123.7 (C-4 Ph); 128.9 (C-3,5 Ph); 135.2 (C-1 Ph); 136.7 (C-1 Ar); 146.8 (C=N); 157.9 ($^1J_{\text{C-F}} = 239.5$, C-4 Ar); 168.7 (C=O); 169.1 (C=O); 184.0 (C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 368 $[\text{M}]^+$ (1), 118 (100). Найдено, %: С 58.74; Н 4.62; N 22.76. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 58.69; Н 4.65; N 22.81.

2-[2-{{Имино(4-метилфенил)амино}метил}амино)-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-5-ил]-*N*-фенилацетамид (2с). Выход 0.23 г (63%). Т. пл. 187–189 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.24 (3H, с, CH_3); 2.80–2.98 (2H, м, CH_2); 4.68–4.72 (1H, м, 5-CH); 6.18 (2H, с, 2NH); 6.74 (2H, д., $J = 8.0$, Н-2,6 Ph); 6.59–7.58 (7H, м, Н Ar); 8.70 (1H, уш. с, NH); 9.48 (1H, уш. с, NH); 10.11 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.4 (CH_3); 37.1 (CH_2); 57.8 (5-CH); 119.1 (C-2,6 Ph); 122.4 (C-2,6 Ar); 123.1 (C-4 Ph); 128.9 (C-3,5 Ph); 129.4 (C-3,5 Ar); 131.1 (C-4 Ar); 136.7 (C-1 Ar); 138.9 (C-1 Ph); 146.9

(C=N); 167.6 (C=O); 168.7 (C=O); 184.0 (C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364 $[M]^+$ (2), 132 (100). Найдено, %: С 62.57; Н 5.57; N 23.11. $C_{19}H_{20}N_6O_2$. Вычислено, %: С 62.62; Н 5.53; N 23.06.

2-(2-{2,3-Дигидро-1H-индол-1-ил(имино)метил}амино)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-5-ил)-N-фенилацетамид (2d). Выход 0.21 г (57%). Т. пл. 138–140 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.74 (1H, д. д., $J = 14.8, J = 4.2$) и 2.84 (1H, д. д., $J = 14.8, J = 9.3$, CH_2CO); 3.12 (2H, т., $J = 8.5$, 3- CH_2 Ind); 4.12 (2H, т., $J = 8.6$, 2- CH_2 Ind); 4.41–4.49 (1H, м., 5-CH); 6.94 (1H, т., $J = 7.5$, H Ind); 7.03 (1H, т., $J = 7.3$, H-4 Ph); 7.15–7.32 (7H, м., 2NH, H Ar); 7.61 (2H, д., $J = 7.6$, H-2,6 Ph); 8.41 (1H, д., $J = 8.2$, NH); 10.03 (1H, уш. с., CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.9 (3- CH_2 Ind); 42.1 (CH_2CO); 48.1 (2- CH_2 Ind); 57.5 (5-CH); 116.9 (C-7 Ind); 119.4 (C-2,6 Ph); 122.4 (C-5 Ind); 123.5 (C-4 Ph); 125.1 (C-4 Ind); 127.3 (C-6 Ind); 129.0 (C-3,5 Ph); 133.0 (C-3a Ind); 139.6 (C-1 Ph); 143.1 (C-7a Ind); 163.3 (C=N); 167.1 (C=O); 168.8 (C=O); 176.3 (C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 376 $[M]^+$ (1), 298 $[M-C_6H_6]^+$ (100). Найдено, %: С 63.88; Н 5.40; N 22.28. $C_{20}H_{20}N_6O_2$. Вычислено, %: С 63.82; Н 5.36; N 22.33.

2-(2-{2,3-Дигидро-1H-индол-1-ил(имино)метил}амино)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-5-ил)-N-(4-метилфенил)ацетамид (2e). Выход 0.23 г (59%). Т. пл. 144–146 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.24 (3H, с., CH_3); 2.71 (1H, д. д., $J = 14.8, J = 4.1$) и 2.81 (1H, д. д., $J = 14.8, J = 9.4$, CH_2CO); 3.12 (2H, т., $J = 8.6$, 3- CH_2 Ind); 4.12 (2H, т., $J = 8.7$, 2- CH_2 Ind); 4.41–4.47 (1H, м., 5-CH); 6.94 (1H, т., $J = 7.4$, H Ind); 7.09 (2H, д., $J = 8.4$, H-3,5 Ar); 7.12–7.24 (5H, м., 2NH, H Ind); 7.49 (2H, д., $J = 8.4$, H-2,6 Ar); 8.45 (1H, д., $J = 8.3$, NH); 9.93 (1H, уш. с., CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.3 (CH_3); 26.5 (3- CH_2 Ind); 41.6 (CH_2CO); 47.7 (2- CH_2 Ind); 57.0 (5-C); 116.4 (C-7 Ind); 118.9 (C-2,6 Ar); 122.0 (C-5 Ind); 124.6 (C-4 Ind); 126.8 (C-6 Ind); 128.9 (C-3,5 Ar); 131.8 (C-4 Ar); 132.5 (C-3a Ind); 136.7 (C-1 Ar); 142.6 (C-7a Ind); 162.9 (C=N); 166.6 (C=O); 168.1 (C=O); 175.8 (C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 390 $[M]^+$ (1), 298 $[M-CH_3C_6H_5]^+$ (100). Найдено, %: С 64.68; Н 5.64; N 21.58. $C_{21}H_{22}N_6O_2$. Вычислено, %: С 64.60; Н 5.68; N 21.52.

N-Арил(4-оксо-4,5-дигидро-1,3-тиазол-5-ил)ацетамиды 3a–e (общая методика). Смесь 1.18 г (10 ммоль) амидиномочевины, 10 ммоль соответствующего N-арил-малеимида и 5 мл MeOH кипятят в течение 5–9 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси диоксан–ДФФА, 5:1.

2-(2-{Амино(имино)метил}амино)-4-оксо-4,5-дигидро-1,3-тиазол-5-ил)-N-фенилацетамид (3a). Время реакции 9 ч. Выход 0.16 г (55%). Белый порошок. Т. пл. 218–220 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.65 (1H, д. д., $J = 16.2, J = 11.0$) и 3.24 (1H, д. д., $J = 16.2, J = 3.6$, CH_2); 4.24 (1H, д. д., $J = 11.0, J = 3.6$, 5-CH); 7.04 (1H, т., $J = 7.4$, H-4 Ph); 7.24 (2H, уш. с., NH_2); 7.30 (2H, т., $J = 7.9$, H-3,5 Ph); 7.56 (2H, д., $J = 7.6$, H-2,6 Ph); 8.24 (2H, уш. с., 2NH); 10.07 (1H, уш. с., CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 40.3 (CH_2); 48.7 (5-CH); 119.1 (C-2,6 Ph); 123.3 (C-4 Ph); 128.8 (C-3,5 Ph); 139.0 (C-1 Ph); 160.0 (C=N); 168.8 (C=O); 187.1 (C=O); 189.2 (C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 291 $[M]^+$ (1), 207 $[M-NH_2C(NH)NHCN]^+$ (100). Найдено, %: С 49.53; Н 4.47; N 23.98. $C_{12}H_{13}N_5O_2S$. Вычислено, %: С 49.47; Н 4.50; N 24.04.

2-(2-{Амино(имино)метил}амино)-4-оксо-4,5-дигидро-1,3-тиазол-5-ил)-N-(4-бромфенил)ацетамид (3b). Время реакции 6 ч. Выход 0.21 г (58%). Белый порошок. Т. пл. 242–244 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.65 (1H, д. д., $J = 16.3, J = 10.9$) и 3.24 (1H, д. д., $J = 16.3, J = 3.6$, CH_2); 4.23 (1H, д. д., $J = 10.9, J = 3.6$, 5-CH); 7.25 (2H, уш. с., NH_2); 7.48 (2H, д., $J = 8.9$, H-3,5 Ar); 7.54 (2H, д., $J = 8.9$, H-2,6 Ar); 8.25 (2H, уш. с., 2NH); 10.22 (1H, уш. с., CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 40.1 (CH_2); 48.4 (5-CH); 114.7 (C-4 Ar); 120.9 (C-2,6 Ar); 131.5 (C-3,5 Ar); 138.2 (C-1 Ar); 159.8 (C=N); 168.9 (C=O); 187.0 (C=O); 189.0 (C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 354 $[M-NH_3]^+$ (1), 90 (100). Найдено, %: С 39.01; Н 3.23; N 18.98. $C_{12}H_{12}BrN_5O_2S$. Вычислено, %: С 38.93; Н 3.27; N 18.92.

2-(2-{Амино(имино)метил}амино)-4-оксо-4,5-дигидро-1,3-тиазол-5-ил)-N-(4-этилфенил)ацетамид (3c). Время реакции 7 ч. Выход 0.20 г (62%). Белый порошок. Т. пл.

230–232 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.15 (3H, т, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 2.50 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 2.63 (1H, д. д, $J = 16.2$, $J = 11.0$) и 3.22 (1H, д. д, $J = 16.2$, $J = 3.6$, CH_2CO); 4.23 (1H, д. д, $J = 11.0$, $J = 3.6$, 5-CH); 7.13 (2H, д, $J = 8.5$, H-3,5 Ar); 7.21 (2H, уш. с, NH_2); 7.47 (2H, д, $J = 8.5$, H-2,6 Ar); 8.23 (2H, уш. с, 2NH); 9.97 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.6 (CH_2CH_3); 27.5 (CH_2CH_3); 40.1 (CH_2CO); 48.6 (5-CH); 119.1 (C-2,6 Ar); 127.8 (C-3,5 Ar); 136.5 (C-4 Ar); 138.6 (C-1 Ar); 159.9 (C=N); 168.4 (C=O); 187.0 (C=O); 189.1 (C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 302 [$\text{M}-\text{NH}_3$] $^+$ (2), 43 (100). Найдено, %: C 52.71; H 5.32; N 21.88. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 52.65; H 5.37; N 21.93.

2-(2-{[Амино(имино)метил]амино}-4-оксо-4,5-дигидро-1,3-тиазол-5-ил)-N-(4-нитрофенил)ацетамид (3d). Время реакции 5 ч. Выход 0.18 г (53%). Светло-жёлтый порошок. Т. пл. 279–281 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.76 (1H, д. д, $J = 16.6$, $J = 10.7$) и 3.30 (1H, д. д, $J = 11.0$, $J = 3.8$, CH_2); 4.27 (1H, д. д, $J = 10.7$, $J = 3.7$, 5-CH); 7.23 (2H, уш. с, NH_2); 7.82 (2H, д, $J = 9.3$, H-3,5 Ar); 8.22 (2H, д, $J = 9.3$, H-2,6 Ar); 8.26 (2H, уш. с, 2NH); 10.71 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 40.2 (CH_2); 48.1 (5-CH); 118.5 (C-2,6 Ar); 124.9 (C-3,5 Ar); 142.1 (C-1 Ar); 144.9 (C-4 Ar); 159.9 (C=N); 169.8 (C=O); 186.8 (C=O); 188.7 (C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336 [M] $^+$ (4), 252 [$\text{M}-\text{NH}_2\text{C}(\text{NH})\text{NHCN}$] $^+$ (96), 218 (100). Найдено, %: C 42.92; H 3.64; N 25.05. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 42.85; H 3.60; N 24.99.

2-(2-{[Амино(имино)метил]амино}-4-оксо-4,5-дигидро-1,3-тиазол-5-ил)-N-(4-метилфенил)ацетамид (3e). Время реакции 7 ч. Выход 0.15 г (49%). Светло-жёлтый порошок. Т. пл. 234–236 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.25 (3H, с, CH_3); 2.62 (1H, д. д, $J = 16.2$, $J = 11.0$) и 3.22 (1H, д. д, $J = 16.2$, $J = 3.6$, CH_2); 4.23 (1H, д. д, $J = 11.0$, $J = 3.6$, 5-CH); 7.10 (2H, д, $J = 8.4$, H-3,5 Ar); 7.23 (2H, уш. с, NH_2); 7.44 (2H, д, $J = 8.4$, H-2,6 Ar); 8.26 (2H, уш. с, 2NH); 9.98 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.3 (CH_3); 40.1 (CH_2); 48.6 (5-CH); 119.0 (C-2,6 Ar); 129.0 (C-3,5 Ar); 132.1 (C-4 Ar); 136.3 (C-1 Ar); 159.8 (C=N); 168.4 (C=O); 187.0 (C=O); 189.1 (C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 221 [$\text{M}-\text{NH}_2\text{C}(\text{NH})\text{NHCN}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 51.20; H 5.00; N 22.99. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 51.13; H 4.95; N 22.93.

Результаты получены в рамках выполнения работ по Постановлению Правительства РФ № 218 договор № 02.G25.31.0007 при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I. Subtel'na, D. Atamanyuk, E. Szymańska, K. Kieć-Kononowicz, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko, A. Gzella, R. Lesyk, *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 5090 (2010).
2. D. Kushev, G. Gorneva, V. Enchev, E. Naydenova, J. Popova, S. Taxirov, L. Maneva, K. Grancharov, N. J. Spassovska, *Inorg. Biochem.*, **89**, 203 (2002).
3. D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko, A. Gzella, R. Lesyk, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 5012 (2010).
4. K. R. Shah, C. D. Blanton, Jr., *J. Org. Chem.*, **47**, 502 (1982).
5. E. Velchinskaya, B. Petsushak, A. Rogal, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 695 (2007). [*Химия гетероцикл. соединений*, 828 (2007).]
6. А. В. Зорина, Х. С. Шихалиев, Ю. А. Ковыгин, *Вестн. ВГУ. Сер.: Хим. Биол. Фарм.*, **1**, 39 (2005).
7. R. V. Rudenko, S. A. Komykhov, S. M. Desenko, V. I. Musatov, O. V. Shishkin, I. S. Konovalova, E. V. Vashchenko, V. A. Chebanov, *Synthesis*, 783 (2011).
8. R. V. Rudenko, S. A. Komykhov, V. I. Musatov, I. S. Konovalova, O. V. Shishkin, S. M. Desenko, *J. Heterocycl. Chem.*, **48**, 888 (2011).
9. R. V. Rudenko, S. A. Komykhov, S. M. Desenko, Yu. V. Sen'ko, O. V. Shishkin, I. S. Konovalova, S. V. Shishkina, V. A. Chebanov, *Synthesis*, 3161 (2011).

10. V. D. Orlov, Yu. V. Kharchenko, I. M. Gella, I. V. Omel'chenko, O. V. Shishkin, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1204 (2012). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1292 (2012).]
11. В. Д. Романенко, Н. Е. Кульчитская, С. И. Бурмистров, *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **15**, 1361 (1972).
12. D. G. Smyth, A. Nagamatsu, J. S. Fruton, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4600 (1960).
13. I. Ito, N. Oda, T. Kato, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1189 (1976).
14. R. V. Rudenko, S. A. Komykhov, S. M. Desenko, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 1017 (2009). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1272 (2009).]
15. T. Shimo, Yu. Matsuda, T. Iwanaga, T. Shinmyozu, K. Somekawa, *Heterocycles*, **71**, 1053 (2007).
16. H.-G. Hahn, K. D. Nam, H. Mah, *Heterocycles*, **55**, 1283 (2001).
17. Yu. A. Kovygin, D. V. Krylski, A. V. Zorina, Kh. S. Shikhaliev, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **40**, 1222 (2004). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1404 (2004).]
18. V. D. Romanenko, N. E. Kul'chitskaya, S. I. Burmistrov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **9**, 244 (1973). [*Химия гетероцикл. соединений*, 264 (1973).]
19. A. Kreutzberger, M. Sellheim, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 721 (1985).
20. M. Furukawa, T. Okawara, Y. Noguchi, R. Miyazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 314 (1978).
21. Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аффольтер, *Определение строения органических соединений*, пер. с англ. Б. Н. Тарасевич, Мир, Москва, 2006.
22. H. King, I. M. Tonkin, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1063 (1946).

¹ Воронежский государственный университет,
Университетская пл., 1, Воронеж 394006, Россия
e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Поступило 30.07.2014
После доработки 30.09.2014