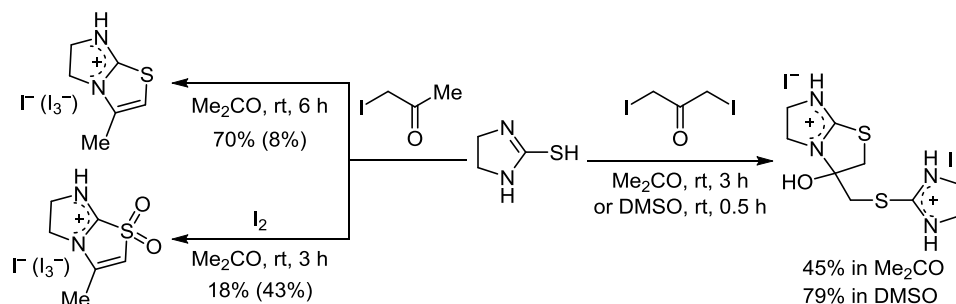


Синтез аннелированных гетероциклических систем на основе 2-меркаптоимидазолина и α -иодкетонов

Людмила Г. Шагун^{1*}, Иван А. Дорофеев¹, Лариса В. Жилицкая¹,
Нина О. Ярош¹, Людмила И. Ларина¹

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

Поступило 3.02.2017
Принято 9.03.2017



При взаимодействии 2-меркаптоимидазолина с 1-иодпропан-2-оном, 1,3-диидпропан-2-оном в отсутствие и в присутствии иода в одну препаративную стадию синтезированы новые типы аннелированных гетероциклических систем.

Ключевые слова: 1,3-диидпропан-2-он, имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолий, 1-иодпропан-2-он, 2-меркаптоимидазолин, алкилирование, аннелированные гетероциклы.

Производные циклических тиомочевин проявляют широкий спектр биологической активности и представляют интерес в качестве перспективных прекурсоров для разработки медицинских препаратов противовоспалительного, противомикробного и противоопухолевого действия.^{1–5} Они также являются необходимыми строительными блоками для создания многих катализаторов органического синтеза.⁶

В качестве алкилирующих агентов циклических тиомочевин чаще всего используют хлор- и бромпроизводные алканов, кетонов, карбоновых кислот и эфиров.^{4,7} При комнатной или повышенной температуре в спиртах или ацетоне в отсутствие межфазных катализаторов образуются *S*-алкилпроизводные этилентиомочевины за исключением реакции этилентиомочевины с бромацетофеноном, которая протекает с образованием изотиурониевой соли и последующим замыканием цикла.⁴ Однако ни в одной из работ не сообщалось об алкилировании циклических мочевины α -иодкетонами, содержащими лабильные иодметильные группы, что и послужило предметом наших исследований.

Алкилирование 2-меркаптоимидазолина (1) 1-иодпропан-2-оном (2) в ацетоне при комнатной темпе-

ратуре не останавливается на стадии *S*-алкилирования, а приводит к моно- и триидиду 3-метил-6,7-дигидро-5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолия 3 и 4 с выходами 70 и 8% соответственно (схема 1). Формирование бициклических иодидов 3 и 4 осуществляется за счет дегидратации промежуточной соли А, образовавшейся в результате внутримолекулярного циклоприсоединения водорода к карбонильной группе, о чем свидетельствует появление характерного сигнала четвертичного атома углерода соли А при 89.0 м. д. в спектре ЯМР ¹³C реакционной смеси.

Образование триидид-аниона соли 4 происходит за счет взаимодействия иодид-аниона соли 3 с молекулярным иодом, образовавшимся *in situ* при частичном восстановлении иодметильной группы кетона 2 иодоводородом, не вступившим в реакцию солеобразования. На основании этих данных мы предположили, что для увеличения выхода жидкой соли 4 реакцию 2-меркаптоимидазолина (1) с 1-иодпропан-2-оном (2) необходимо проводить в присутствии элементарного иода. Однако продуктами реакции неожиданно оказались моно- и триидиды 1,1-диоксида 3-метил-6,7-дигидро-5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолия 5 и 6 с окисленной формой серы (схема 1). По физико-химическим характе-

Схема 1

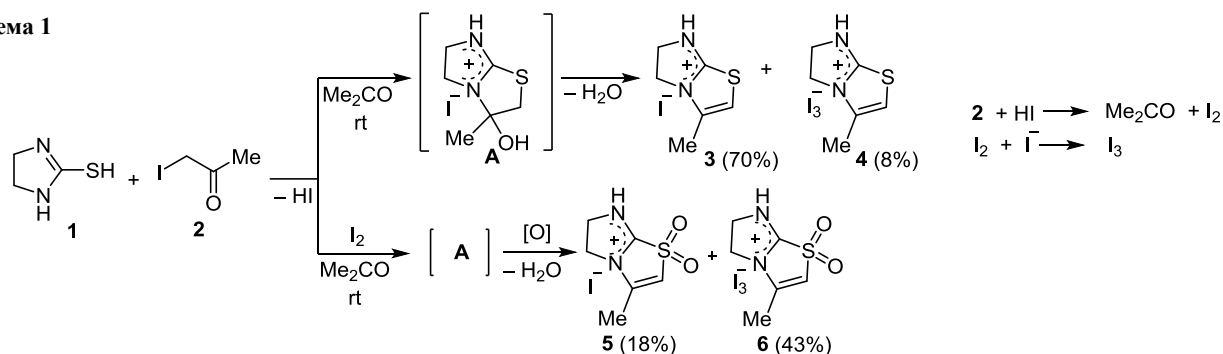
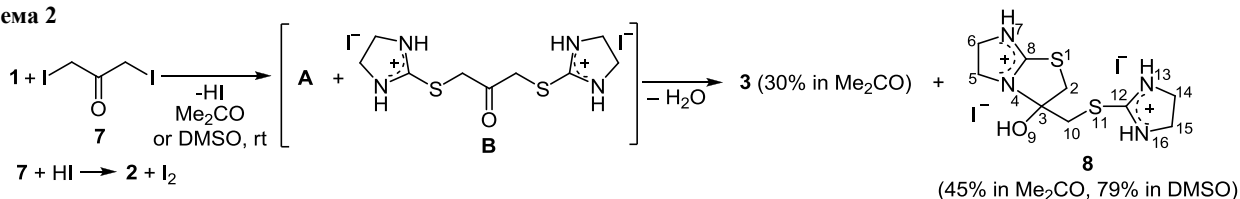


Схема 2



ристикам (бордовый порошок, т. пл. 77–78 °С) иодид **6** можно отнести к новому типу ионных жидкостей.

Известно, что алкилирование азолов 1,3-дихлорпропан-2-оном осуществляется с участием двух молекул основания и приводит к биспроизводным кетона. ⁸ Были все основания предположить, что высокая реакционная способность диiodпроизводного аналога позволит вовлечь две иодметильные группы в процесс алкилирования. ⁹ При алкилировании 2-меркаптоимидазолина (**1**) 1,3-диiodпропан-2-оном (**7**) в ацетоне выделены циклические иодиды **3** и **8** с выходами 30 и 45% соответственно (схема 2). Образованию иодида **3** в этой реакции способствует наличие в реакционной смеси иодоводорода, выделившегося при *S*-алкилировании тиомочевины **1**, который частично восстанавливает иодметильные группы как исходного кетона **7**, так и промежуточного продукта *S*-алкилирования. Образование диiodида 3-гидрокси-3-[(имидазолидиний-2-илсульфанил)метил]-3,5,6,7-тетрагидро-2*H*-имидазо-[2,1-*b*][1,3]тиазолия (**8**) осуществляется при участии двух иодметильных групп кетона **7** с образованием бисаддукта **B**, претерпевающего в дальнейшем внутримолекулярную циклизацию.

Выход диiodида **8** удалось повысить до 79% при проведении реакции этилентиомочевины **1** с 1,3-диiodацетоном **7** в ДМСО (схема 2). Использование этого растворителя обеспечивало подавление процесса деиодирования иодметильных групп за счет частичного расходования иодоводорода на восстановление диметилсульфоксида. Продукта дегидратации соли **8** при этом не обнаружено.

Совокупность данных элементного анализа, ИК и УФ спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁵N подтверждает состав и строение полученных солей **3–6** и **8**. В спектрах ЯМР ¹H синтезированных соединений **3–6** сигналы протонов при двойной связи в циклах наблюдаются в области 6.54–6.60 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **3–6** сигналы атомов углерода при двойной

связи обнаруживаются в области 105.5–106.1 (=CH) и 134.0–135.3 (CCH₃) м. д. В спектре ЯМР ¹³C иодида **8** присутствуют сигнал четвертичного атома углерода C-3 в цикле при 89.1 м. д. и сигналы атомов углерода двух групп CH₂S при 37.8 и 42.8 м. д. В двумерных спектрах ЯМР НМВС ¹H-¹⁵N соединений **3–6** наблюдаются кросс-пики атомов азота с соответствующими протонами метильной, метиленовых групп и фрагментом =CH, а в двумерном спектре ЯМР НМВС ¹H-¹⁵N соединения **8** отмечаются кросс-пики атомов азота с протонами метиленовых групп.

В ИК спектрах соединений **3, 4, 8** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний группы C–S–C¹⁰ в области 600–603 см⁻¹, которые отсутствуют в спектрах солей **5, 6**. В ИК спектрах иодидов **5, 6** имеется две интенсивные полосы поглощения в области 1164–1166 и при 1295 см⁻¹, отвечающие валентным колебаниям группы SO₂,¹⁰ которые отсутствуют в спектрах соединений **3, 4**. Иодиды **3, 5, 8** имеют одинаковый вид УФ спектра с максимумом поглощения в области 244–246 нм. В УФ спектрах триiodидов **4** и **6** наблюдаются характерные для аниона (I₃⁻) полосы поглощения в области 290–291 и 361–362 нм.¹¹

Таким образом, в настоящей работе впервые продемонстрированы особенности алкилирования 2-меркаптоимидазолина α-иодкетонами в отсутствие и в присутствии иода, что открывает путь к синтезу новых типов аннелированных систем на основе циклических мочевины в одну препаративную стадию.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на приборе Vertex 70 в таблетках KBr (соединения **3, 5, 8**) и в тонком слое (соединения **4** и **6**). УФ спектры записаны на спектрометре UV-Vis Lambda 35 в растворе MeCN. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N зарегистрированы на спектрометрах Bruker DPX-400 и Bruker AV-400 (400, 100 и 40 МГц соответственно) в растворе ДМСО-*d*₆ (соединения **3, 5, 8**)

или ацетоне- d_6 (соединения **4**, **6**) при 298 К. Химические сдвиги сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C определены относительно ТМС, а в спектре ЯМР ^{15}N – относительно нитрометана. Двумерные спектры ЯМР ^1H – ^{15}N записаны с использованием методики HMBC- $g\text{-}p$ ^1H – ^{15}N . Отнесение сигналов в спектрах ^1H и ^{13}C проводилось с использованием методов корреляции 2D гетероядерных HMBC и HSQC ^{13}C – ^1H . Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Thermo Scientific Flash 2000. Содержание иода определено меркурометрическим методом объемного анализа. Температуры плавления определены на приборе Micro-Hot-Stage PolyTherm A. Контроль за ходом реакций осуществлен по спектрам ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N и методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (элюент Me_2CO , визуализация хроматограмм парами иода).

1,3-Диодпропан-2-он получен по известной методике.¹²

Реакция 2-меркаптоимидазолина (1) с 1-иодпропан-2-оном (2) в отсутствие иода (метод I) и в присутствии иода (метод II). Метод I. Раствор 0.2 г (2 ммоль) 2-меркаптоимидазолина (**1**) и 0.36 г (2 ммоль) 1-иодпропан-2-она (**2**) в 50 мл Me_2CO перемешивают при 20 °С до полной конверсии исходного кетона **2**. Время реакции 6 ч (контроль ТСХ). Растворитель упаривают до 10 мл, выпавший осадок соли **3** отделяют фильтрованием. Затем осадок растворяют в MeOH и осаждают Et_2O (MeOH – Et_2O , 1:10), фильтруют и высушивают в вакууме. К ацетоновому фильтрату добавляют 30 мл Et_2O . Образовавшееся красное масло соли **4** отделяют, промывают Me_2CO , Et_2O , высушивают в вакууме.

Метод II. К раствору 0.2 г (2 ммоль) 2-меркаптоимидазолина (**1**) и 0.36 г (2 ммоль) 1-иодпропан-2-она (**2**) в 50 мл Me_2CO добавляют 0.5 г (2 ммоль) элементного иода и перемешивают в течение 3 ч при 20 °С. Растворитель упаривают до 10 мл, выпавший осадок соли **5** отделяют фильтрованием. Затем осадок растворяют в MeOH и осаждают Et_2O (MeOH – Et_2O , 1:10), высушивают в вакууме. К ацетоновому фильтрату добавляют 30 мл Et_2O . Образовавшуюся соль **6** отделяют фильтрованием, промывают Me_2CO , Et_2O , высушивают в вакууме.

Иодид 3-метил-6,7-дигидро-5H-имидазо[2,1-*b*][1,3]-тиазолия (3). Выход 0.36 г (70%), белый порошок, т. пл. 119–120 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 603 (C–S–C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.19 (3H, д, $^4J = 1.2$, CH_3); 4.27 (2H, т, $^3J = 8.4$, CH_2N); 4.38 (2H, т, $^3J = 8.4$, CH_2NH); 6.54 (1H, кв, $^4J = 1.2$, C=CH); 9.70 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.6 (CH_3); 45.9 (CH_2N); 50.9 (CH_2NH); 105.5 (C=C); 134.1 (CCH_3); 170.0 (NCS). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д.: –206.9 (N); –284.6 (NH). Найдено, %: C 26.70; H 3.45; I 47.70; N 10.10; S 11.62. $\text{C}_6\text{H}_9\text{IN}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 26.87; H 3.38; I 47.38; N 10.44; S 11.96.

Триодид 3-метил-6,7-дигидро-5H-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолия (4). Выход 0.08 г (8%), бордовое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 602 (C–S–C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.21 (3H, д, $^4J = 1.3$, CH_3); 4.28 (2H, т, $^3J = 8.4$, CH_2N); 4.39 (2H, т, $^3J = 8.4$, CH_2NH); 6.54 (1H, кв,

$^4J = 1.3$, C=CH); 9.72 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.6 (CH_3); 46.0 (CH_2N); 50.9 (CH_2NH); 105.5 (C=C); 134.1 (CCH_3); 170.2 (NCS). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д.: –206.4 (N); –284.3 (NH). Найдено, %: C 13.50; H 1.70; I 72.80; N 5.10; S 6.20. $\text{C}_6\text{H}_9\text{I}_3\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 13.79; H 1.74; I 72.94; N 5.37; S 6.14.

Иодид 1,1-диоксида 3-метил-6,7-дигидро-5H-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолия (5). Выход 0.1 г (18%), белый порошок, т. пл. 203–204 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1164, 1295 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.20 (3H, д, $^4J = 1.2$, CH_3); 4.24–4.29 (2H, м, CH_2N); 4.37–4.42 (2H, м, CH_2NH); 6.55 (1H, кв, $^4J = 1.2$, C=CH); 9.50 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.5 (CH_3); 45.8 (CH_2N); 50.8 (CH_2NH); 105.5 (C=C); 134.0 (CCH_3); 169.9 (NCS). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д.: –207.9 (N); –284.4 (NH). Найдено, %: C 24.20; H 3.05; I 42.10; N 9.30; S 10.86. $\text{C}_6\text{H}_9\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 24.00; H 3.00; I 42.28; N 9.33; S 10.68.

Триодид 1,1-диоксида 3-метил-6,7-дигидро-5H-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолия (6). Выход 0.45 г (43%), бордовый порошок, т. пл. 77–78 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1166, 1295 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.37 (3H, д, $^4J = 1.3$, CH_3); 4.55–4.67 (4H, м, 2CH_2); 6.60 (1H, кв, $^4J = 1.3$, C=CH); 8.63 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.7 (CH_3); 47.0 (CH_2N); 52.2 (CH_2NH); 106.1 (C=C); 135.3 (CCH_3); 171.4 (NCS). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д.: –206.5 (N); –284.5 (NH). Найдено, %: C 13.50; H 1.95; I 67.27; N 5.24; S 5.38. $\text{C}_6\text{H}_9\text{I}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 13.01; H 1.64; I 68.73; N 5.06; S 5.79.

Взаимодействие 2-меркаптоимидазолина (1) с 1,3-диодпропан-2-оном (7). Метод I. Раствор 0.13 г (1.2 ммоль) 2-меркаптоимидазолина (**1**) и 0.2 г (0.6 ммоль) 1,3-диодпропан-2-она (**7**) в 50 мл Me_2CO перемешивают в течение 3 ч при 20 °С до полной конверсии исходного кетона **7** (контроль ТСХ). Me_2CO упаривают до 10 мл, выпавший осадок солей **3** и **8** отделяют фильтрованием. Далее осадок растворяют в MeOH и дробным осаждением разделяют соединения **3** и **8**.

Метод II. Раствор 0.13 г (1.2 ммоль) 2-меркаптоимидазолина (**1**) и 0.2 г (0.6 ммоль) 1,3-диодпропан-2-она (**7**) в 1 мл ДМСО перемешивают в течение 0.5 ч при 20 °С. Реакционную смесь по каплям добавляют к 200 мл Me_2CO при перемешивании. Выпавший осадок соединения **8** отфильтровывают, промывают Me_2CO , Et_2O , высушивают. Далее для удаления следов ДМСО растворяют в MeOH и осаждают Et_2O (MeOH – Et_2O , 1:10). Осадок отфильтровывают, промывают Et_2O , высушивают в вакууме.

Иодид 3-метил-6,7-дигидро-5H-имидазо[2,1-*b*][1,3]-тиазолия (3) получают из 0.13 г (1.2 ммоль) 2-меркаптоимидазолина (**1**) и 0.2 г (0.6 ммоль) 1,3-диодпропан-2-она (**7**). Выход 0.05 г (30%). Физико-химические характеристики иодида **3**, полученного по обоим методам, совпадают.

Диодид 3-гидрокси-3-[(имидазолидиний-2-ил-сульфанил)метил]-3,5,6,7-тетрагидро-2H-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолия (8) получают из 0.13 г (1.2 ммоль) 2-меркаптоимидазолина (**1**) и 0.2 г (0.6 ммоль) 1,3-диодпропан-2-она (**7**). Выход 0.15 г (45%, метод I) и 0.26 г

(79%, метод II), белый порошок, т. пл. 190–191 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 600 (C–S–C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.70–3.90 (9H, м, 2,5,10,14,15- CH_2); 4.15–4.35 (3H, м, 5,6- CH_2); 7.70 (1H, уш. с, OH); 10.13 (3H, уш. с, 3NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 37.8 (CH_2 , C-10); 42.8 (2- CH_2); 45.3 (14,15- CH_2); 47.6 (5- CH_2); 51.3 (6- CH_2); 89.1 (C-3); 168.1 (C-12); 177.00 (C-8). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д.: –232.0 (N-7,13,16); –262.4 (N-4). Найдено, %: C 21.30; H 3.10; I 49.10; N 10.81; S 12.30. $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{I}_2\text{N}_4\text{OS}_2$. Вычислено, %: C 21.02; H 3.14; I 49.36; N 10.90; S 12.57.

Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

Список литературы

1. (a) Yan, K.; Lok, C.-N.; Bierla, K.; Che, C.-M. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7691. (b) Lin, I. W.-S.; Lok, C.-N.; Yan, K.; Che, C.-M. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3297.
2. Granik, V. G.; Grigor'ev, N. B. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2002**, 51, 1973. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2002**, 1819.]
3. Johnston, G. A. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **1992**, 19, 73.
4. Bogatskii, A. V.; Luk'yanenko, N. G.; Kirichenko, T. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, 19, 577. [*Химия гетероцикл. соединений* **1983**, 723.]
5. Nomoto, Y.; Obase, H.; Takai, H.; Hirata, T.; Teranishi, M.; Nakamura, J.; Ohno, T.; Kubo, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2467.
6. Minch, B. A.; Hickenboth, C. R.; Karabin, R. F.; Zawacky, S. R.; Hockswender, T. R.; McCollum, G. J. US Patent 20090286978.
7. Kushakova, P. M.; Ramsh, S. M.; Garabadgiu, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, 42, 221. [*Химия гетероцикл. соединений* **2006**, 250.]
8. Katritzky, A. R.; Wu, J. *Synthesis* **1994**, 597.
9. Yarosh, N. O.; Zhilitskaya, L. V.; Shagun, L. G.; Dorofeev, I. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 1384. [*Журн. орган. химии* **2014**, 1398.]
10. Сильверстейн, Р.; Вебстер, Ф.; Кимл, Д. *Спектроскопическая идентификация органических соединений*; Сильверстейн, Р., Ред.; Бином. Лаборатория знаний: Москва, 2011, с. 127.
11. Reiller, P.; Mercier-Bion, F.; Gimenez, N.; Barre, N.; Miserque, F. *Radiochim. Acta* **2006**, 94, 739.
12. Shagun, L. G.; Dorofeev, I. A.; Klyba, L. V.; Tokareva, I. A.; Voronkov, M. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 1549. [*Журн. орган. химии* **2008**, 44, 1570.]