

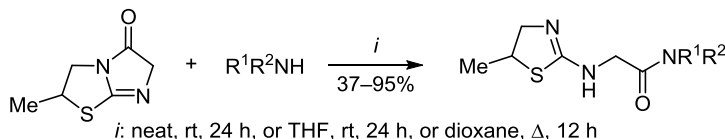
Неожиданная реакция аминолиза 2-метил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-5(6*H*)-она

Леся Н. Салиева^{1*}, Наталия Ю. Сливка¹, Руслан И. Васькевич²,
Эдуард Б. Русанов², Михаил В. Вовк²

¹ Восточноевропейский национальный университет им. Леси Украинки,
пр. Воли, 13, Луцк 43025, Украина; e-mail: lesya_nykytyuk@ukr.net

² Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: mvovk@ioch.kiev.ua

Поступило 31.05.2018
Принято после доработки 21.09.2018



2-Метил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-5(6*H*)-он реагирует с первичными и вторичными аминами с расщеплением имидазолонного цикла и образованием 2-[(4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил)амино]ацетамидов.

Ключевые слова: амины, имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол, тиазолиацетамиды, расщепление цикла.

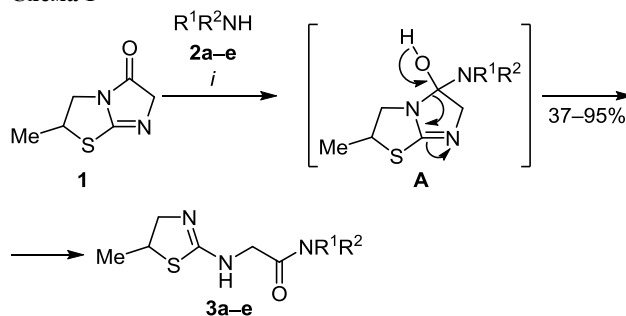
Внутрициклический изотиоуреидный фрагмент тиазолидинаннелированных азинов и имидазолов является лабильным по отношению к кислотным и основным реагентам, что приводит к разрыву связи узловой углерод – сера. Такое свойство ранее^{1,2} успешно было использовано для разработки удобных методов синтеза 3-(2-меркаптоэтил)пиримидинов и дисульфидов на их основе, обладающих иммуностимулирующей активностью,^{2,3} а также *N*-(2-меркаптоэтил)циануровой кислоты⁴ как важного модифицирующего агента фосфолипидов^{5,6} и пептидов.⁷

В ряду производных имидазотиазола результатом гидролитического расщепления антигельминтного препарата левамизола (6-фенил-2,3,5,6-тетрагидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазола) стало образование 3-(2-меркаптоэтил)-5-фенилгидантоина.⁸ Было показано, что взаимодействие 2,3-дигидро-6,6-дифенилимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-5(6*H*)-она с бензил- и γ -пиколиламинами в кипящем толуоле также протекает с расщеплением тиазолидинового цикла и приводит к образованию 2-амино-3-(2-меркаптоэтил)-5,5-дифенилгидантоинов.⁹

При исследовании реакции 6-незамещенного аналога левамизола – 2-метил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-5(6*H*)-она (**1**) – с рядом алифатических и ароматических аминов **2a–e** нами обнаружен принципиально иной путь реакции, реализующийся не с участием тиазолидинового цикла, а по схеме раскрытия имидазольного цикла. Результатом найденного превра-

щения, которое протекает при комнатной температуре (в случае аминов **2a–c, e**) или при кипячении в диоксане (в случае амина **2d**), является образование производных (4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил)ацетамидов **3a–e** (схема 1).

Схема 1



2, 3 a $R^1 = H, R^2 = CH_2=CHCH_2$; **b** $R^1 = H, R^2 = 4-ClC_6H_4CH_2$;
c $R^1 = H, R^2 = Ph$; **d** $R^1 = H, R^2 = 4-MeOC_6H_4$; **e** $R^1 + R^2 = (CH_2)_4$
a, c, e i : R^1R^2NH , neat, rt, 24 h;
b i : R^1R^2NH (1.2 equiv), THF, rt, 24 h
d i : R^1R^2NH (1.2 equiv), dioxane, Δ , 12 h

Учитывая литературные данные¹⁰ по взаимодействию имидазо[1,2-*a*]пиридин-3(2*H*)-онов с *O*- и *N*-нуклеофильными реагентами, можно предположить, что реакция протекает за счет присоединения аминов **2a–e** по связи C=O имидазотиазолидина **1**.

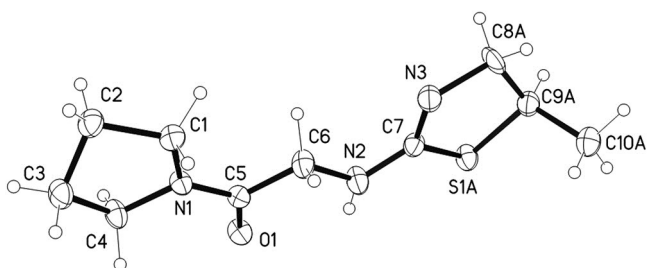


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **3e** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Строение полученных продуктов, относящихся к функциональным производным 2-аминотиазола, которые характеризуются противотуберкулезными,¹¹ противовоспалительными,¹² апоптотическими¹³ и антипролиферативными¹⁴ свойствами, подтверждено методами ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектрометрии, а строение соединения **3e** дополнительно подтверждено методом РСА (рис. 1).

Длины всех внутрициклических связей C–N и C–C (1.463–1.474(2) и 1.516–1.528(3) Å соответственно) соединения **3e** находятся в обычном для этого цикла диапазоне, характерном для одинарных связей C–C и C–N, в то время как формально одинарная связь N(1)–C(5) существенно сокращена до 1.329(2) Å, что свидетельствует о сильном сопряжении неподеленной электронной пары атома N(1) с π-системой карбонильной группы. Об этом также свидетельствует и плоская тригональная конфигурация связей при этом атоме (сумма валентных углов атома N(1) составляет 359.87(16)°). Аналогичная картина наблюдается для связей N(2)–C(6) и N(2)–C(7): длина связи N(2)–C(6) близка к стандартному значению одинарной связи C–N, равному 1.45 Å, а связь N(2)–C(7) существенно укорочена до 1.344(2) Å, что характерно для сопряженных связей C–N и занимает промежуточное положение между значениями длин одинарных и двойных связей (стандартные значения длин одинарных и двойных связей составляют 1.45 и 1.28 Å). Дигидротиазольный цикл разупорядочен по двум позициям и в целом его геометрия обычна.

В кристалле наблюдается образование димеров, связанных друг с другом посредством водородных связей N(2)–H···O(1a) (атом, помеченный буквой "a", связан с базовыми операциями симметрии 1 – x, y, 0.5 – z) со следующими параметрами: N(2)–H 0.83(2), N(2)···O(1) 2.937(2) Å, угол N(2)–H–O(1a) 159(2)°. В свою очередь, димеры связаны посредством водородной связи с сольватной молекулой воды, которая занимает специальную позицию и лежит на оси 2 порядка, выполняя мостиковую функцию и соединяя между собой димерные пары молекул в бесконечные цепочки. Параметры водородной связи O(2)–H₂O···N(3) с участием молекулы воды следующие: O(2)–H₂O 0.85(4), O(2)···N(3) 3.0390(18) Å, угол O(2)–H₂O–N(3) 148(5)°.

Таким образом, на примере 2-метил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-5(6*H*)-она нами выявлено новое направление реакции аминолиза, которая сопровождается расщеплением имидазольного цикла и

приводит к *N*-замещенным 2-[(4,5-дигидротиазол-2-ил)-амино]ацетидами.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Varian VXR-400 (400 и 126 МГц соответственно) в импульсном фурье-режиме в CDCl₃, внутренний стандарт TMC. Масс-спектры записаны на приборе Agilent LC/MSD SL5, колонка Zorbax SB-C18, 4.6 × 15 мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75-932), растворитель ДМСО, ионизация электрораспылением при атмосферном давлении. Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer CHN Analyzer серии 2400. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены.

Соединение **1** синтезировано по ранее описанному методу.¹⁵

Синтез соединений 3a–e (общая методика). К 0.30 г (1.9 ммоль) имидазотиазолона **1** добавляют или 3 мл соответствующего амина **2a,c,e**, или 2.3 ммоль амина **2b** в 10 мл ТГФ, или 2.3 ммоль амина **2d** в 10 мл диоксана. В случае соединений **3a–c,e** реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, а в случае соединения **3d** – кипятят в течение 12 ч и охлаждают. Избыток амина и растворитель упаривают, соединения **3a,b,e** кристаллизуют из эфира, соединения **3c,d** очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент CHCl₃–MeOH, 25:1).

***N*-Аллил-2-[(5-метил-4,5-дигидротиазол-2-ил)амино]-ацетамид (3a)**. Выход 0.32 г (78%), желтый порошок, т. пл. 79–80 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1650 (C=O), 3229 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.40 (3H, д, ³J = 6.8, CH₃); 3.50 (1H, д, д, ²J = 11.2, ³J = 5.2, CH₂ тиазол); 3.86–3.96 (6H, м, CH тиазол, CH₂ тиазол, CH₂CO, CH₂CH=CH₂); 4.48–4.54 (1H, м, NH); 5.10 (1H, д, ³J = 10.0) и 5.17 (1H, д, ³J = 16.8, CH=CH₂); 5.77–5.86 (1H, м, CH=CH₂); 7.06 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 20.7; 41.6 (2C); 46.4; 50.7; 116.1; 133.9; 162.4; 170.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 214 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 50.48; H 7.14; N 19.79. C₉H₁₅N₃OS. Вычислено, %: C 50.68; H 7.09; N 19.70.

2-[(5-Метил-4,5-дигидротиазол-2-ил)амино]-*N*-(4-хлорбензил)ацетамид (3b). Выход 0.54 г (95%), желтый порошок, т. пл. 119–120 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1646 (C=O), 3227 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.38 (3H, д, ³J = 6.4, CH₃); 2.78–2.82 (1H, м, NH); 3.44 (1H, д, д, ²J = 11.8, ³J = 5.8, CH тиазол); 3.81–3.85 (1H, м, CH тиазол); 3.91–3.95 (3H, м, CH₂CO, CH тиазол); 4.42 (2H, д, ³J = 5.6, CH₂Ar); 7.20 (2H, д, ³J = 8.0, H Ar); 7.27 (2H, д, ³J = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 20.9; 42.5; 45.8; 46.3; 50.8; 128.7; 128.9; 133.1; 136.8; 162.5; 170.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 298 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 52.20; H 5.35; N 14.05. C₁₃H₁₆ClN₃OS. Вычислено, %: C 52.43; H 5.42; N 14.11.

2-[(5-Метил-4,5-дигидротиазол-2-ил)амино]-*N*-фенил-ацетамид (3c). Выход 0.18 г (38%), вязкое коричневое масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1660 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.41 (3H, д, ³J = 6.8, CH₃); 3.49–3.56 (1H,

м, СН тиазол); 3.72–3.82 (2H, м, CH₂ тиазол); 3.93 (2H, с, CH₂CO); 4.65 (1H, с, NH); 6.95 (2H, д, ³J = 7.6, H Ph); 7.05 (1H, т, ³J = 7.4, H Ph); 7.29–7.33 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 23.0; 33.2; 46.9; 47.5; 115.1; 122.3; 123.4; 129.5; 150.3; 171.4. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 250 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 58.03; Н 6.02; N 16.77. C₁₂H₁₅N₃OS. Вычислено, %: С 57.81; Н 6.06; N 16.85.

2-[(5-Метил-4,5-дигидро-2-ил)амино]-N-(4-метоксифенил)ацетамид (3d). Выход 0.16 г (37%), вязкое коричневое масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1656 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.37 (3H, д, ³J = 6.8, CH₃); 3.47–3.50 (1H, м, NH); 3.66 (3H, с, OCH₃); 3.70–3.75 (5H, м, СН тиазол, CH₂ тиазол, CH₂CO); 4.75–4.78 (1H, м, NH); 6.81–6.87 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 22.5; 32.7; 46.5; 47.0; 55.0; 114.3; 122.6; 139.7; 150.1; 155.3; 171.0. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 280 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 56.11; Н 6.09; N 14.91. C₁₃H₁₇N₃O₂S. Вычислено, %: С 55.89; Н 6.13; N 15.04.

2-[(5-Метил-4,5-дигидро-2-ил)амин]-1-(пирролидин-1-ил)этанон (3e). Выход 0.34 г (77%), желтый порошок, т. пл. 62–64 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1644 (C=O), 3284 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.37 (3H, д, ³J = 6.4, CH₃); 1.82–1.89 (2H, м) и 1.93–1.99 (2H, м, (CH₂)₂); 3.34 (2H, т, ³J = 6.0) и 3.49 (2H, т, ³J = 6.8, (CH₂)₂N); 3.65 (1H, д, д, ²J = 12.8, ³J = 4.4, СН тиазол); 3.93–4.03 (4H, м, 2СН тиазол, CH₂CO). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.3; 24.1; 25.9; 45.3; 46.0; 46.1; 48.1; 67.5; 160.4; 166.5. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 228 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 52.99; Н 7.48; N 18.65. C₁₀H₁₇N₃OS. Вычислено, %: С 52.83; Н 7.54; N 18.48.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 3e с линейными размерами 0.29 × 0.31 × 0.43 мм проведено при температуре 173 К на дифрактометре Bruker Smart Apex II (MoKα-излучение, графитовый монохроматор, θ_{max} 28.46°, сегмент сферы -12 ≤ h ≤ 20, -26 ≤ k ≤ 25, -13 ≤ l ≤ 13). Кристаллы соединения 3e (C₁₀H₁₇N₃OS·0.5H₂O, M 236.33) моноклинные, пространственная группа C2/c; a 15.099(2), b 19.442(3), c 10.0715(18) Å; β 128.104(4)°; V 2326.5(7) Å³; Z 8; d_{calc} 1.349; μ 0.263 мм⁻¹; F(000) 1016. Всего собрано 14730 отражений, из которых 2909 независимых (R-фактор усреднения 0.0426), введена поправка поглощения методом мультисканирования по программе SADABS (T_{min}/T_{max} = 0.767/0.928). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК с использованием комплекса программ Bruker SHELXTL.¹⁶ Атомы S(1), C(8) и C(9) дигидро-2-тиазольного цикла разупорядочены по двум позициям А и В с заселенностями 71 и 29% соответственно. Положения всех

неводородных атомов уточнены анизотропно. Положения всех атомов водорода СН в молекуле соединения рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник", их положения и тепловые параметры уточнены вместе с положениями и тепловыми параметрами сопутствующих атомов углерода. Положения атомов водорода при атоме азота и сольватной молекуле воды выявлены из разностного фурье-синтеза и уточнены изотропно. В уточнении использовано 2315 отражений с I > 2σ(I) (182 уточняемых параметра, использована весовая схема w = 1/[σ²(Fo²) + (0.067P)² + 1.5607P], где P = (Fo² + 2Fc²)/3). Окончательные значения факторов расходимости R₁(F) 0.0414, wR₂(F²) 0.1156 по 2315 отражениям с I > 2σ(I) и R₁(F) 0.0583, wR₂(F²) 0.1246, GOF 1.039 по всем независимым отражениям. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье после последнего цикла уточнения 0.25 и -0.19 e/Å³. Полный набор рентгено-структурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1842743).

Список литературы

- Gütschow, M.; Leistner, S. *Synthesis* **1995**, 1488.
- Gütschow, M.; Dröbber, K.; Leistner, S. *Arch. Pharm.* **1995**, 328, 231.
- Gütschow, M.; Dröbber, K.; Leistner, S. *Arch. Pharm.* **1995**, 328, 277.
- Klayman, D. L.; Woods, T. S. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1819.
- Ma, M.; Paredes, A.; Bong, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14456.
- Ma, M.; Gong, Y.; Bong, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16919.
- Zhang, J.; Ou, C.; Shi, Y.; Wang, L.; Chen, M.; Yang, Z. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12873.
- Gouesnard, J.-P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1901.
- Karolak-Wojciechowska, J.; Mikolajczyk, M.; Zatorski, A.; Kiec-Kononowicz, K.; Zejc, A. *Tetrahedron* **1985**, 41, 4593.
- Alcaide, B.; Plumet, J.; Sierra, M. A. *Tetrahedron* **1989**, 45, 6841.
- Pan, Y.; Li, P.; Xie, S.; Tao, Y.; Chen, D.; Dai, M.; Hao, H.; Huang, L.; Wang, Y.; Wang, L.; Liu, Z.; Yuan, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 4146.
- Baruah, B.; Dasu, K.; Vaitilingam, B.; Vanguri, A.; Casturi, S. R.; Yeleswarapu, K. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 445.
- Li, H.; Yang, J.; Ma, S.; Qiao, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 4194.
- Li, S.-N.; Xu, Y.-Y.; Gao, J.-Y.; Yin, H.; Zhang, S.-L.; Li, H.-Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 3221.
- Салиева, Л. М.; Сливка, Н. Ю.; Васильевич, П. И.; Вовк, М. В. *Укр. хим. журн.* **2016**, 82(5), 64.
- Sheldrick, G. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.