

Синтез имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолов – потенциальных противораковых агентов на основе γ -бромдипнонов

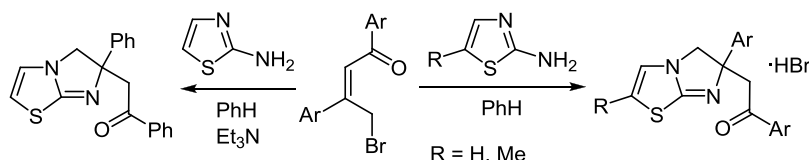
Людмила М. Потиха^{1*}, Владимир С. Броварец²

¹ Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64, Киев 01033, Украина; e-mail: potikha.l.m@gmail.com

² Институт биоорганической химии и нефтехимии им. В. П. Кухаря,
ул. Мурманская, 1, Киев 02000, Украина; e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Поступило 28.02.2020

Принято 31.03.2020



Предлагается новый способ построения системы имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазола, основанный на реакции производных (2*Z*)-4-бром-1,3-диарилбут-2-ен-1-она с 2-аминотиазолами. Результат реакции зависит от строения исходного бромкетона: при наличии в структуре кетона акцепторных заместителей протекает конкурирующая реакция, что приводит к образованию 2,5-диарилфуранов. На примере 1-фенил-2-(6-фенил-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазол-6-ил)этанола проведено тестирование противоопухолевой активности и установлено, что это соединение проявляет умеренное угнетение роста клеток рака почек, меньший эффект обнаружен на клеточных линиях рака простаты, толстой кишки, лейкемии.

Ключевые слова: 2-аминотиазол, γ -бромдипнон, имидазо[2,1-*b*]тиазол, противоопухолевая активность.

Производные конденсированной системы имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазола являются хорошо известными соединениями с широким спектром фармацевтического применения в качестве противораковых и противовирусных препаратов, антиоксидантов, иммуномодулирующих и противотуберкулезных агентов.^{1,2} Особую группу составляют частично гидрированные производные имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазола. Один из представителей этого ряда – левамизол, входит в перечень важнейших антигельминтных препаратов.

Менее насыщенные 5,6-дигидропроизводные (рис. 1) также проявляют высокий уровень противораковой, противовоспалительной, антимикробной и антибактериальной активности.³ Пространственное строение 5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолов также позволяет использовать их в качестве катализаторов в асимметрическом синтезе.⁴ Интерес к этим соединениям отражается в количестве как синтетических методов построения гетероциклической системы, так и разнообразных способов ее функционализации.¹

Основной подход к построению системы имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазола основан на реакции 2-аминотиазолов с α -галогенкарбонильными соединениями. Использование винилогов γ -галоген- α,β -ненасыщенных карбонильных соединений – потенциальный путь к

расширению круга доступных производных указанной системы. Мы реализовали эту возможность на примере реакции (2*Z*)-4-бром-1,3-диарилбут-2-ен-1-онов (γ -бромдипнонов) **1a–d** (схема 1). Такой метод достройки

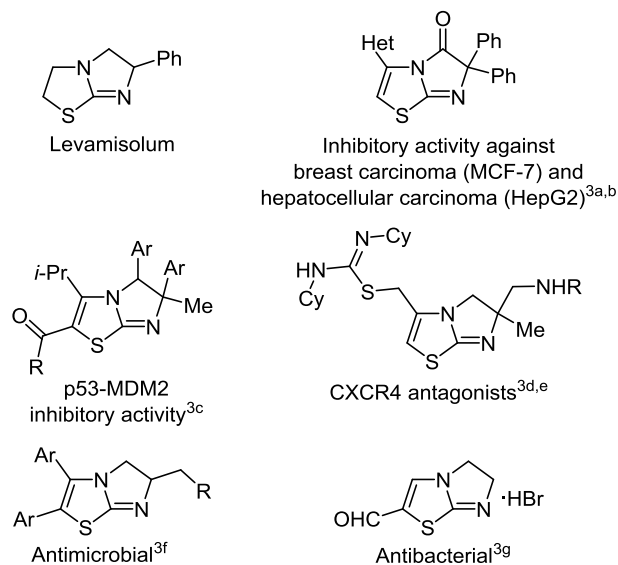
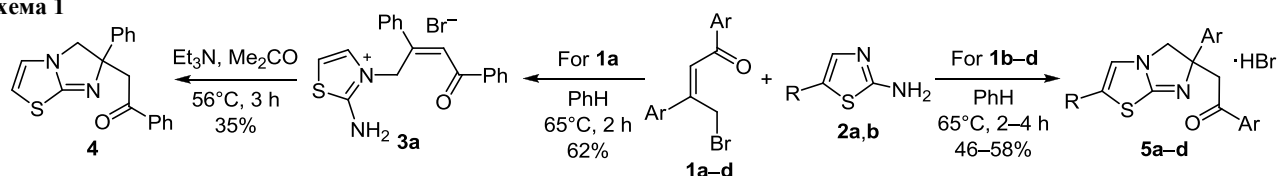


Рисунок 1. Примеры биологически активных частично гидрированных производных имидазо[2,1-*b*]тиазола.

Схема 1



дигидроимидазольного цикла был опробован нами ранее на 2-аминоазилах и 2-аминобензтиазоле с использованием незамещенного γ -бромдипнона **1a**.⁵

Реакции 2-аминотиазолов **2a,b** с бромкетонами **1a-d** протекают в мягких условиях: продукт образуется через 2–4 ч нагревания смеси реагентов в PhH, при этом строение его зависит от структуры исходных соединений (схема 1). В случае незамещенного γ -бромдипнона **1a** и аминотиазола **2a** через 2 ч нагревания из реакционной смеси был выделен продукт алкилирования – четвертичная тиазолиевая соль **3a**.

Для осуществления дальнейшей гетероциклизации потребовалось кипячение соли **3a** в Me₂CO с Et₃N, которое привело к образованию 1-фенил-2-(6-фенил-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-6-ил)этанона (**4**) с умеренным выходом (35%).

Строение соединения **4** установлено на основании данных его спектров ИК и ЯМР. Характерной особенностью спектра ЯМР ¹H является наличие сигналов неэквивалентных протонов метиленовых групп в виде АВ-спиновых систем с геминальными КССВ 10.0 и 15.6 Гц, подтверждающее присутствие в молекуле центра асимметрии во фрагменте дигидроимидазола. Сигнал четвертичного атома углерода С-6 в спектре ЯМР ¹³C наблюдается при 80.9 м. д. Вывод о структуре соединения **4** и отнесение сигналов в спектрах ЯМР сделаны на основании данных для 2-фенацилзамещенного 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридина.⁵

В случае галогензамещенных γ -бромдипнонов **1b-d** акцепторный эффект заместителей в бензольных циклах проявляется в ускорении циклизации промежуточных солей типа **3**. При нагревании с аминотиазолами в PhH это сразу приводит к циклическим продуктам – производным 5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазола, которые были выделены в виде гидробромидов **5a-d**. При этом увеличение времени нагревания реакционной смеси с 2 ч для соединения **1a** до 4 ч для соединения **1d** является следствием снижения растворимости исходного кетона в PhH. Образование протонных солей дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолов прояв-

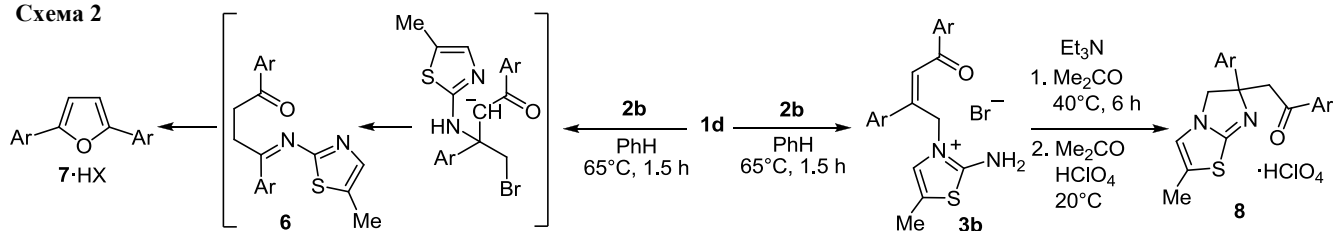
ляется в спектрах ЯМР ¹H общим смещением сигналов протонов в слабое поле, по сравнению с основанием **4**, и появлением уширенного сигнала группы NH при >10.5 м. д. При этом положение полосы колебаний ν_{NH} в ИК спектрах при 3370–3430 см⁻¹ указывает на отсутствие устойчивой внутримолекулярной водородной связи в молекулах солей **5**.

Выходы целевых продуктов **5** снижаются вследствие протекания альтернативной реакции – присоединения по Михаэлю нуклеофила (первичного амина) на начальной стадии, которое провоцирует дальнейшее превращение в производные 1,4-дикетонных **6** и далее в продукты их циклизации. Зависимость результата реакции от строения γ -бромдипнона и подобный тип превращений мы наблюдали ранее при изучении взаимодействия соединений **1** с гидразингидратом.⁶ Образование продуктов альтернативной реакции зафиксировано в случае реакции бис(4-бромфенил)кетона **1d** с аминотиазолом **2b** (схема 2). При этом при нагревании в течение 1.5 ч была получена смесь продуктов, основным компонентом которой оказалась нециклическая азолиевая соль **3b**. Путем многократной перекристаллизации из смеси был выделен в индивидуальном состоянии только один продукт – гидробромид 2,5-бис(4-бромфенил)фурана (7·HBr) с выходом 13%. Бромид *N*-алкил-2-аминотиазолия **3b** получен в виде смеси с содержанием соли **3b** <90%.

Строение фурана **7** – продукта циклизации промежуточного 1,4-дикетона **6**, установлено нами на основании анализа его спектра, характерные особенности которого соответствуют описанным ранее для соединений этого типа.⁷ А именно: присутствие двух дублетов протонов ароматических циклов и двух-протонного синглета протонов фуранового цикла в спектре ЯМР ¹H, а также шести сигналов углерода в спектре ЯМР ¹³C, соответствующих молекуле симметричного строения.

При попытке циклизации соли **3b** в имидазотиазол типа **4** кипячением в Me₂CO с Et₃N привело к сложной смеси продуктов. Образование целевого продукта

Схема 2



Ar = 4-BrC₆H₄; X = Br, ClO₄

удалось зафиксировать при проведении реакции в более мягком температурном режиме – выдерживанием реакционной смеси при 40 °С в течение 6 ч. Продукт реакции был выделен с невысоким выходом в виде смеси перхлоратов 5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]-тиазола **8**·HClO₄ и фурана 7·HClO₄ (2:1) с содержанием соединений **8**·HClO₄ + 7·HClO₄ < 60% (согласно данным масс-спектра и спектра ЯМР ¹H), смесь перхлоратов разделить не удалось.

Существенное снижение выхода продукта циклизации при проведении ее в условиях катализа основанием, неудачи при попытке разделения смеси соединений **8**·HClO₄ + 7·HClO₄, а также выделения свободных оснований из солей **5**, по нашему мнению, является следствием повышенной чувствительности фенацилпроизводных к действию оснований. А в случае соединений **4**, **5**, **8** это может приводить к отщеплению указанного фрагмента, о чем свидетельствует результат, полученный ранее для 2-фенацилзамещенного 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридина.⁵

В рамках международной научной программы Национального института здоровья США для тестирования противоопухолевой активности было выбрано соединение **4**. Скрининговые исследования проводились *in vitro* на 60 линиях раковых клеток, которые охватывают практически весь спектр онкологических заболеваний человека (линии рака легких, почек, ЦНС, яичников, простаты, молочной железы, эпителиального рака, а также лейкемии и меланомы) при действии вещества в концентрации 1·10⁻⁵ М, в результате которых определяли долю роста (GP) клеток линий рака в сравнении с контролем (контроль – 100%).⁸ Установлено, что производное дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазола **4** проявляет умеренное угнетение роста клеток рака почек (UO-31, GP 56.25%; A498, GP 61.75%). Меньший эффект обнаружен при тестировании на клеточных линиях рака простаты (PC-3, GP 77.51%), толстой кишки (HT29, GP 83.13%), лейкемии (SR, GP 84.66%).

Таким образом, установлено, что результат реакций производных (2*Z*)-4-бром-1,3-диарилбут-2-ен-1-она с 2-аминотиазолами зависит от строения исходного бромкетона. Продукты основной реакции – кватернизации тиазолов, под действием оснований циклизуются по механизму присоединения по Михаэлю, что приводит к формированию системы имидазо[2,1-*b*][1,3]-тиазола. Продукты конкурирующей реакции – присоединения по Михаэлю амина к ненасыщенному бромкетону, инициируют перегруппировку фрагмента 1,3-диарилбут-2-ен-1-она и образование производных 2,5-диарилфурана.

Экспериментальная часть

ИК спектры соединений зарегистрированы на приборе PerkinElmer Spectrum BX в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Varian VXR-400 (400 МГц) в растворе ДМСО-*d*₆ или ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:1. Спектры ЯМР ¹³C записаны на приборе Varian VXR-400 (100 МГц) в растворе ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:1.

Внутренний стандарт ТМС. Сигналы атомов ¹³C (метильные, метиленовые, метиновые и четвертичные атомы углерода) отнесены с использованием метода АРТ с учетом известного диапазона химических сдвигов атомов углерода, входящих в функциональные группы. Температуры плавления определены в пирексовых капиллярах в приборе Тиле и не исправлены. Контроль за чистотой полученных соединений осуществлен методом ВЭЖХ/МС на приборе Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LC/MSDSL (ввод образца в матрице CF₃CO₂H, ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на универсальном CHNS-анализаторе vario MICRO cube, для определения галогенов использован метод Шёнигера.

Исходные (2*Z*)-4-бром-1,3-диарилбут-2-ен-1-оны **1a-d** получены по известным методикам.^{9a,b}

Бромид 2-амино-3-[(2*Z*)-4-оксо-2,4-дифенилбут-2-ен-1-ил]-1,3-тиазол-3-ия (3a). К раствору 1.07 г (3.55 ммоль) (2*Z*)-4-бром-1,3-дифенилбут-2-ен-1-она **1a** в 30 мл PhH добавляют 0.63 г (3.55 ммоль) амина **2a**. Смесь кипятят в течение 2 ч. Осадок, выпавший после охлаждения, отфильтровывают, промывают PhH и Me₂CO. Выход 0.88 г (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 215–216 °С (MeCN). ИК спектр, ν, см⁻¹: 695, 1217, 1551, 1626, 1653 (C=O), 3038, 3200, 3449 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 5.66 (2H, с, CH₂); 6.84 (1H, д, ³*J* = 4.5, H-4 тиазол); 7.31 (1H, д, ³*J* = 4.5, H-5 тиазол); 7.41–7.43 (3H, м, H-3",4",5" Ph); 7.50 (1H, с, C=CHC(O)); 7.55 (2H, т, ³*J* = 8.0, H-3"',5"' Ph); 7.63–7.68 (3H, м, H-2",6",4" Ph); 8.09 (2H, д, ³*J* = 8.0, H-2"',6"' Ph); 9.79 (2H, с, NH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 321 [M–Br]⁺ (80), 101 (100). Найдено, %: C 56.79; H 4.29; Br 19.89; N 7.00; S 8.01. C₁₉H₁₇BrN₂OS. Вычислено, %: C 56.86; H 4.27; Br 19.91; N 6.98; S 7.99.

Бромид 2-амино-3-[(2*Z*)-2,4-бис(4-бромфенил)-4-оксо-бут-2-ен-1-ил]-5-метил-1,3-тиазол-3-ия (3b) получают аналогично из бромкетона **1d** и амина **2b** при кипячении в течение 1.5 ч. Кристаллический продукт перегруппировывают 3 раза из MeCN. Выход 0.47 г (содержание соли **3b** <90%), бесцветные кристаллы. ИК спектр, ν, см⁻¹: 814, 1007, 1071, 1222, 1555, 1583, 1606, 1642 (C=O), 2975, 3154, 3450 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.10 (3H, с, CH₃); 5.47 (2H, с, CH₂); 7.04 (1H, с, H-4); 7.56 (2H, д, ³*J* = 8.0, H-3",5" Ar); 7.58 (1H, с, C=CHC(O)); 7.67 (2H, д, ³*J* = 8.0, H-2",6" Ar); 7.80 (2H, д, ³*J* = 8.0, H-3"',5"' Ar); 8.06 (2H, д, ³*J* = 8.0, H-2"',6"' Ar); 9.79 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 11.6 (CH₃); 47.2 (CH₂); 119.1; 123.3; 125.3; 127.8; 127.9; 129.3 (2C); 130.7 (2C); 131.6 (2C); 131.8 (2C); 136.1; 136.3; 147.4 (C-5); 167.2 (C-2); 189.8 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 496 [M+4–Br]⁺ (8), 494 [M+2–Br]⁺ (19), 492 [M–Br]⁺ (9), 115 (100).

1-Фенил-2-(6-фенил-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]-тиазол-6-ил)этанон (4). К суспензии 0.5 г (1.25 ммоль) соли аминотиазолия **3a** в 30 мл Me₂CO добавляют 2 мл (14.3 ммоль) Et₃N, нагревают до полного растворения соли и кипятят в течение 3 ч. Осадок, выпавший после охлаждения, отфильтровывают, промывают Me₂CO. Выход 0.16 г (35%), бесцветные кристаллы, т. пл. 164–

166 °С (MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 629, 696, 764, 1214, 1345, 1578, 1675 (C=O), 3031. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.53 (1H, д, $^2J = 15.6$, NCH₂); 3.58 (1H, д, $^2J = 15.6$, NCH₂); 4.03 (1H, д, $^2J = 10.0$, CH₂CO); 4.45 (1H, д, $^2J = 10.0$, CH₂CO); 5.83 (1H, д, $^3J = 4.8$, Н-3 тиазол); 6.76 (1H, д, $^3J = 4.8$, Н-2 тиазол); 7.16 (1H, т, $^3J = 8.0$, Н-4' Ph); 7.26 (2H, т, $^3J = 8.0$, Н-3',5' Ph); 7.40 (2H, т, $^3J = 8.0$, Н-3'',5'' Ph); 7.44 (2H, д, $^3J = 8.0$, Н-2',6' Ph); 7.52 (1H, т, $^3J = 8.0$, Н-4'' Ph); 7.83 (2H, д, $^3J = 8.0$, Н-2'',6'' Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 49.6 (CH₂CO); 56.3 (C-5); 80.9 (C-6); 100.0 (C-2); 123.0 (C-3); 125.4 (2C); 126.2 (C-4'); 127.6 (2C); 127.8 (2C); 127.9 (2C); 132.2 (C-4''); 137.3 (C-1'); 146.8 (C-1''); 166.9 (S-C=N); 197.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 321 [M+1]⁺ (70), 200 (100). Найдено, %: С 71.20; Н 5.00; N 8.80; S 10.03. C₁₉H₁₆N₂O₂S. Вычислено, %: С 71.22; Н 5.03; N 8.74; S 10.01.

Гидробромиды 1-арил-2-(6-арил-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-6-ил)этанона **5a–d** получают аналогично методике синтеза соединения **3a** из бромкетонов **1b–d** и аминов **2a,b**. Смесь кипятят в течение 2 ч в случае кетона **1b**, 3 ч – в случае кетона **1c**, 4 ч – в случае кетона **1d**.

Гидробромид 1-(4-фторфенил)-2-[6-(4-фторфенил)-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-6-ил]этанона (**5a**). Выход 0.90 г (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 210–212 °С (с разл., MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 839, 1161, 1228, 1510, 1558, 1597, 1681 (C=O), 3025, 3423 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 -CCl₄), δ , м. д. (J , Гц): 4.13 (1H, д, $^2J = 18.5$, NCH₂); 4.48 (1H, д, $^2J = 10.5$, CH₂CO); 4.53 (1H, д, $^2J = 18.5$, NCH₂); 4.92 (1H, д, $^2J = 10.5$, CH₂CO); 7.03 (1H, д, $^3J = 4.0$, Н-3 тиазол); 7.10–7.14 (2H, м, Н-3',5' Ar); 7.20–7.25 (2H, м, Н-2',6' Ar); 7.59–7.65 (3H, м, Н-2 тиазол, Н-3'',5'' Ar); 8.05–8.08 (2H, м, Н-2'',6'' Ar); 10.57 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 47.9 (CH₂CO); 60.1 (C-5); 73.4 (C-6); 112.3 (C-2); 115.1 (2C, $^3J_{\text{CF}} = 21.0$, C-3',5''); 115.3 (2C, $^3J_{\text{CF}} = 21.0$, C-3'',5''); 125.1 (C-3); 127.1 (2C, $^4J_{\text{CF}} = 8.0$, C-2',6''); 130.9 (2C, $^4J_{\text{CF}} = 10.0$, C-2'',6''); 132.5 (C-1'); 139.5 (C-1''); 161.4 ($^1J_{\text{CF}} = 244.0$, C-4'); 165.4 ($^1J_{\text{CF}} = 252.0$, C-4''); 169.4 (S-C=N); 194.8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 357 [M-Br]⁺ (62), 218 (100). Найдено, %: С 52.22; Н 3.50; Br 18.28; N 6.41; S 7.30. C₁₉H₁₅BrF₂N₂O₂S. Вычислено, %: С 52.18; Н 3.46; Br 18.27; N 6.41; S 7.33.

Гидробромид 1-(4-фторфенил)-2-[2-метил-6-(4-фторфенил)-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-6-ил]этанона (**5b**). Выход 0.90 г (56%), бесцветные кристаллы, т. пл. 215–217 °С (с разл., MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 836, 1155, 1233, 1513, 1597, 1684 (C=O), 2885, 3031, 3417 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 -CCl₄), δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (3H, с, CH₃); 4.11 (1H, д, $^2J = 18.8$, NCH₂); 4.43 (1H, д, $^2J = 11.2$, CH₂CO); 4.52 (1H, д, $^2J = 18.8$, NCH₂); 4.86 (1H, д, $^2J = 11.2$, CH₂CO); 7.08–7.12 (2H, м, Н-3',5' Ar); 7.18–7.22 (2H, м, Н-2',6' Ar); 7.38 (1H, с, Н-3 тиазол); 7.61–7.65 (2H, м, Н-3'',5'' Ar); 8.05–8.08 (2H, м, Н-2'',6'' Ar); 10.56 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 12.6 (CH₃); 48.0 (CH₂CO); 60.3 (C-5); 72.7 (C-6); 115.1 (2C, $^3J_{\text{CF}} = 21.0$, C-3',5''); 115.3 (2C, $^3J_{\text{CF}} = 21.0$, C-3'',5''); 121.5 (C-3);

124.1 (C-2); 127.2 (2C, $^4J_{\text{CF}} = 8.0$, C-2',6''); 130.9 (2C, $^4J_{\text{CF}} = 10.0$, C-2'',6''); 132.5 (C-1'); 138.5 (C-1''); 161.4 ($^1J_{\text{CF}} = 245.0$, C-4'); 165.2 ($^1J_{\text{CF}} = 253.0$, C-4''); 168.3 (S-C=N); 194.7 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 371 [M-Br]⁺ (55), 232 (100). Найдено, %: С 53.19; Н 3.85; Br 17.73; N 6.19; S 7.11. C₂₀H₁₇BrF₂N₂O₂S. Вычислено, %: С 53.22; Н 3.80; Br 17.70; N 6.21; S 7.10.

Гидробромид 1-(4-хлорфенил)-2-[6-(4-хлорфенил)-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-6-ил]этанона (**5c**). Выход 0.85 г (51%), бесцветные кристаллы, т. пл. 179–180 °С (с разл., MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 825, 1001, 1091, 1220, 1564, 1589, 1675 (C=O), 2969, 3058, 3378 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 -CCl₄), δ , м. д. (J , Гц): 4.17 (1H, д, $^2J = 18.5$, NCH₂); 4.49 (1H, д, $^2J = 11.6$, CH₂CO); 4.57 (1H, д, $^2J = 18.5$, NCH₂); 4.95 (1H, д, $^2J = 11.6$, CH₂CO); 7.04 (1H, д, $^3J = 4.0$, Н-3 тиазол); 7.39 (2H, д, $^3J = 8.0$, Н-3',5' Ar); 7.51 (2H, д, $^3J = 8.0$, Н-2',6' Ar); 7.59 (2H, д, $^3J = 8.0$, Н-3'',5'' Ar); 7.61 (1H, д, $^3J = 4.0$, Н-2 тиазол); 7.98 (2H, д, $^3J = 8.0$, Н-2'',6'' Ar); 10.62 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 47.9 (CH₂CO); 59.9 (C-5); 61.9 (C-6); 112.4 (C-2); 125.1 (C-3); 126.9 (2C); 128.3 (2C); 128.4 (2C); 129.7 (2C); 132.8 (C-4'); 134.4 (C-1''); 138.9 (C-1'); 141.2 (C-4''); 169.4 (S-C=N); 195.2 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 391 [M+2-Br]⁺ (28), 389 [M-Br]⁺ (42), 124 (100). Найдено, %: С 48.57; Н 3.24; Br 17.01; Cl 15.05; N 5.92; S 6.86. C₁₉H₁₅BrCl₂N₂O₂S. Вычислено, %: С 48.53; Н 3.22; Br 16.99; Cl 15.08; N 5.96; S 6.82.

Гидробромид 1-(4-бромфенил)-2-[6-(4-бромфенил)-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-6-ил]этанона (**5d**). Выход 0.91 г (46%), бесцветные кристаллы, т. пл. 175–177 °С (с разл., MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 825, 1007, 1071, 1217, 1399, 1552, 1564, 1583, 1673 (C=O), 2874, 3031, 3210 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 -CCl₄), δ , м. д. (J , Гц): 4.17 (1H, д, $^2J = 18.5$, NCH₂); 4.47 (1H, д, $^2J = 11.6$, CH₂CO); 4.61 (1H, д, $^2J = 18.5$, NCH₂); 4.94 (1H, д, $^2J = 11.6$, CH₂CO); 7.04 (1H, д, $^3J = 3.5$, Н-3 тиазол); 7.52–7.54 (4H, м, Н-2',3',5',6' Ar); 7.63 (1H, д, $^3J = 3.5$, Н-2 тиазол); 7.67 (2H, д, $^3J = 8.0$, Н-3'',5'' Ar); 7.91 (2H, д, $^3J = 8.0$, Н-2'',6'' Ar); 10.61 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 -CCl₄), δ , м. д.: 48.2 (CH₂CO); 60.4 (C-5); 73.8 (C-6); 112.9 (C-2); 121.6 (C-4''); 125.7 (C-3); 127.7 (2C); 128.4 (C-4'); 130.3 (2C); 131.8 (2C); 131.9 (2C); 135.2 (C-1'); 142.3 (C-1''); 170.0 (S-C=N); 196.0 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 482 [M+4-Br]⁺ (17), 480 [M+2-Br]⁺ (36), 478 [M-Br]⁺ (18), 124 (100). Найдено, %: С 40.78; Н 2.75; Br 42.84; N 4.99; S 5.70. C₁₉H₁₅Br₃N₂O₂S. Вычислено, %: С 40.82; Н 2.70; Br 42.87; N 5.01; S 5.74.

Гидробромид 2,5-бис(4-бромфенил)фурана (7·HBr) получают аналогично методике синтеза соединения **3a** из бромкетона **1d** и амина **2b**. Собирают фильтрат после 3-кратной перекристаллизации кристаллического продукта из MeCN. Раствор концентрируют, образовавшийся твердый остаток очищают перекристаллизацией из MeOH. Выход 0.21 г (13%), бесцветные кристаллы, т. пл. 242–244 °С (с разл., MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 811, 1007, 1074, 1488, 1594, 3350. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 -CCl₄), δ , м. д. (J , Гц): 7.61 (4H, д, $^3J = 8.0$,

H-2',6' Ar); 7.72 (4H, д, $^3J = 8.0$, H-3',5' Ar); 7.81 (2H, с, H-3,4 фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 121.7 (2C); 124.8 (2C); 129.3 (4C); 131.9 (4C); 139.5 (2C); 141.0 (2C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 382 $[\text{M}+4-\text{Br}]^+$ (22), 380 $[\text{M}+2-\text{Br}]^+$ (48), 378 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (24), 158 (100). Найдено, %: С 41.81; Н 2.45; Вг 52.28. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Br}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 41.87; Н 2.42; Вг 52.23.

Смесь гидроперхлората 1-(4-бромфенил)-2-[6-(4-бромфенил)-2-метил-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]-тиазол-6-ил]этанона ($8 \cdot \text{HClO}_4$) и гидроперхлората 2,5-бис(4-бромфенил)фурана ($7 \cdot \text{HClO}_4$) получают аналогично методике синтеза соединения **3a** из бромкетона **1d** и амина **2b**. Смесь выдерживают при 40 °С в течение 6 ч. К раствору после охлаждения добавляют смесь 0.5 мл водного раствора HClO_4 (60.4%) в 1 мл Me_2CO . Выпавший осадок отфильтровывают, промывают Me_2CO и получают 0.35 г смеси содержащей 59.5% гидроперхлоратов 5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]-[1,3]тиазола $8 \cdot \text{HClO}_4$ и 2,5-бис(4-бромфенил)фурана $7 \cdot \text{HClO}_4$.

Соединение $8 \cdot \text{HClO}_4$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$ – CCl_4), δ , м. д. (J , Гц): 2.31 (3H, с, CH_3); 4.03 (1H, д, $^2J = 18.8$, NCH_2); 4.43 (1H, д, $^2J = 18.8$, NCH_2); 4.47 (1H, д, $^2J = 11.2$, CH_2CO); 4.90 (1H, д, $^2J = 11.2$, CH_2CO); 7.26 (1H, с, H-3 тиазол); 7.41 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-3',5' Ar); 7.51 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-2',6' Ar); 7.65 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-3',5' Ar); 7.84 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-2'',6'' Ar); 10.34 (1H, уш. с, NH).

Соединение $7 \cdot \text{HClO}_4$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$ – CCl_4), δ , м. д. (J , Гц): 7.59 (4H, д, $^3J = 8.0$, 2H-2',6' Ar); 7.70 (4H, д, $^3J = 8.0$, 2H-3',5' Ar); 7.78 (2H, с, H-3,4 фуран).

Смесь соединений $8 \cdot \text{HClO}_4$ + $7 \cdot \text{HClO}_4$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 496 $[\text{M}+4-\text{ClO}_4]^+$ (10), 494 $[\text{M}+2-\text{ClO}_4]^+$ (22), 492 $[\text{M}-\text{ClO}_4]^+$ (11), 382 $[\text{M}+4-\text{ClO}_4]^+$ (5), 380 $[\text{M}+2-\text{ClO}_4]^+$ (12), 378 $[\text{M}-\text{ClO}_4]^+$ (6), 295 (100).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- Buron, F.; Hiebel, M.-A.; Mérour, J.-Y.; Plé, K.; Routier, S. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier: New York, 2018, vol. 125, p. 301.
- Kamal, A.; Reddy, M. K.; Viswanath, A. *Expert Opin. Drug Discovery* **2013**, *8*, 289.
- (a) Amarouch, H.; Loiseau, P. R.; Bonnafous, M.; Caujolle, R.; Payard, M.; Loiseau, P. M.; Bories, C.; Gayral, P. *Farmaco, Ed. Sci.* **1988**, *43*, 421. (b) Gomha, S. M.; Edrees, M. M.; El-Arab, E. E. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 641. (c) Miyazaki, M.; Naito, H.; Sugimoto, Y.; Kawato, H.; Okayama, T.; Shimizu, H.; Miyazaki, M.; Kitagawa, M.; Seki, T.; Fukutake, S.; Aonuma, M.; Soga, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 728. (d) Mona, C. E.; Besserer-Offroy, É.; Cabana, J.; Leduc, R.; Lavigne, P.; Heveker, N.; Marsault, É.; Escher, E. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10298. (e) Thoma, G.; Streiff, M. B.; Kovarik, J.; Glickman, F.; Wagner, T.; Beerli, C.; Zerwes, H.-G. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7915. (f) Li, Y.; Bionda, N.; Fleeman, R.; Wang, H.; Ozawa, A.; Houghten, R. A.; Shaw, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5633. (g) Yallur, B. C.; Katrahalli, U.; Krishna, P. M.; Hadagali, M. D. *Spectrochim. Acta, Part A* **2019**, *222*, 117192.
- (a) Okamoto, S.; Sakai, Y.; Watanabe, S.; Nishi, S.; Yoneyama, A.; Katsumata, H.; Kosaki, Y.; Sato, R.; Shiratori, M.; Shibuno, M.; Shishido, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1909. (b) Ahlemeyer, N. A.; Streff, E. V.; Muthupandi, P.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6486.
- Kovtunen, V.; Potikha, L.; Turov, A. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3609.
- Potikha, L. M. *Fr.-Ukr. J. Chem.* **2018**, *6*, 56.
- Jiang, H.; Zeng, W.; Li, Y.; Wu, W.; Huang, L.; Fu, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5179.
- (a) Alley, M. C.; Scudiero, D. A.; Monks, A.; Hursey, M. L.; Czerwinski, M. J.; Fine, D. L.; Abbott, B. J.; Mayo, J. G.; Shoemaker, R. H.; Boyd, M. R. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 589. (b) Grever, M. R.; Schepartz, S. A.; Chabner, B. A. *Semin. Oncol.* **1992**, *19*, 622. (c) Boyd, M. R.; Paull, K. D. *Drug Dev. Res.* **1995**, *34*, 91. (d) Shoemaker, R. H. *Nat. Rev. Cancer* **2006**, *6*, 813.
- (a) Wasserman, H. H.; Aubrey, N. E.; Zimmerman, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 96. (b) Potikha, L. M.; Turelik, A. R.; Kovtunen, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 1184. [Химия гетероцикл. соединений **2009**, 1478.] (c) Van Tamalen, E. E.; Whitesides, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3894.