

УДК 547.78

СИНТЕЗЫ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНОИМИДАЗО[2,1-*b*]ТИАЗОЛА НА ОСНОВЕ АМИДОФЕНАЦИЛИРУЮЩИХ РЕАГЕНТОВ

А.Г.Баля, В.С.Броварец, Б.С.Драч

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины,
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 1. E-mail: drach@bpci.kiev.ua

Ключевые слова: амидофенацилирующие реагенты; тиомочевина; α -галогенокарбонильные соединения; 2-амино-5-ациламино-4-фенил-1,3-тиазолы; производные 2-аминоимидазо[2,1-*b*]тиазола

При последовательной обработке доступных амидофенацилирующих реагентов тиомочевинной, а затем различными α -галогенокарбонильными соединениями получают замещённые 2-ациламиноимидазо[2,1-*b*]тиазолы. Модификация в них ациламинных остатков привела к родственным реакционноспособным структурам: $HtNH_2$, $HtN=CClAr$ и $HtN=C(NH_2)Ar$.

SYNTHESES OF THE NEW DERIVATIVES OF 2-AMINOIMIDAZO-[2,1-*b*]THIAZOLE ON THE BASIS OF AMIDOPHENACYLATING REAGENTS

A.G.Balya, V.S.Brovarets, B.S.Drach

The substituted 2-aminoimidazo[2,1-*b*]thiazoles are obtained by the continuous treatment of the available amidophenacylating reagents with thiourea and then by different α -halocarboxyl compounds. The modification of acylamine excesses in 2-aminoimidazo[2,1-*b*]thiazoles led to the related reaction structures: $HtNH_2$, $HtN=CClAr$ and $HtN=C(NH_2)Ar$.

СИНТЕЗИ НОВИХ ПОХІДНИХ 2-АМІНОІМІДАЗО[2,1-*b*]ТІАЗОЛУ НА ОСНОВІ АМІДОФЕНАЦІЛЮЮЧИХ РЕАГЕНТІВ

А.Г.Баля, В.С.Броварець, Б.С.Драч

При послідовній обробці доступних амідофенацилюючих реагентів тиосечовиною, а потім різними α -галогенокарбонільними сполуками одержуються заміщені 2-ациламіноімідазо[2,1-*b*]тіазоли. Модифікація в них ациламінінних залишків привела до споріднених реакційноздатних структур: $HtNH_2$, $HtN=CClAr$ і $HtN=C(NH_2)Ar$.

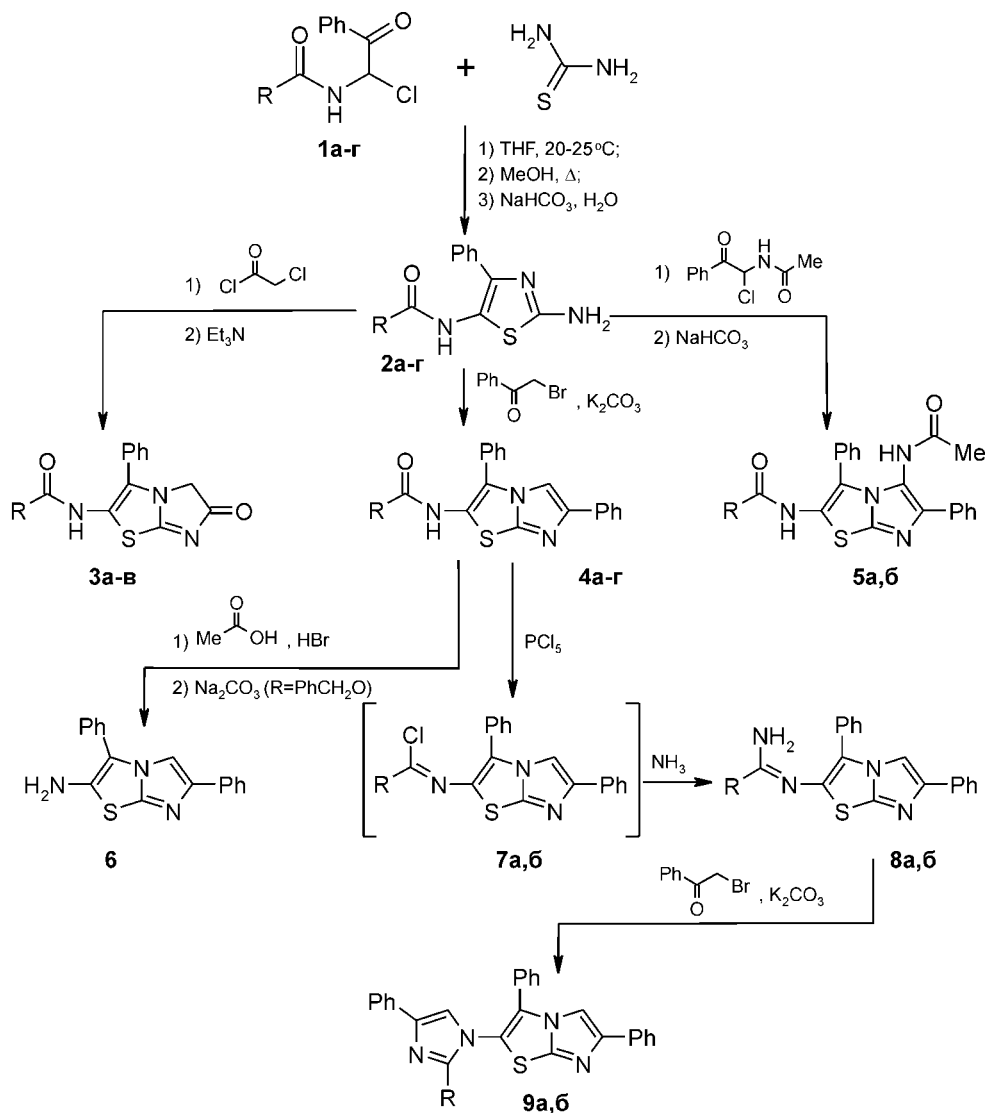
Амидофенацилирующие реагенты 1, которые легко получают из продуктов присоединения амидов карбоновых кислот к фенилглиоксалу [1-3], уже нашли применение для получения ряда функциональных производных моноядерных и конденсированных гетероциклических систем [1, 3-6].

В настоящей работе найдено новое направление использования реагентов 1, которые сначала обрабатывались тиомочевинной, а затем различными α -галогенокарбонильными соединениями, что позволило осуществить такие цепи превращений: (1)→(2)→(3), (1)→(2)→(4) и (1)→(2)→(5) (схема 1, табл. 1). Циклоконденсация амидофенацилирующих агентов с тиомочевинной [3] — частный случай синтеза тиазолов по Ганчу и поэтому направление этого процесса не вызывает сомнений. Весьма вероятно и региоселективность дальнейших взаимодействий 2-амино-5-ациламино-4-фенил-1,3-тиазолов с хлорангидридом хлороуксусной кислоты, бромоацетофеноном и N-1-хлорофенацилацетамидом, которые представлены на схеме 1.

Направление подобных реакций хорошо изучено для производных 2-амино-1,3-тиазола, не содержащих ациламинных остатков в положении 5 гетероциклического кольца [7, 8]. Как правило,

алкилирующий C-sp³ центр α -галогенокарбонильного реагента атакует атом азота тиазольного кольца, а электрофильный C-sp² центр связи C=O взаимодействует с экзоциклической аминогруппой. Нет оснований предполагать, что введение в положение 5 тиазольного кольца ациламинных остатков, которые не обладают ни заметным электронодонорным, ни электроноакцепторным действием, может существенно повлиять на реакционную способность амидиноподобного фрагмента в замещённых 2-аминотиазолах 2. Поэтому строение соединений 3-5 не вызывает особых сомнений, поскольку основано на многочисленных и довольно близких аналогиях. К тому же исследование продуктов таких циклоконденсаций при помощи ТСХ, а также ИК- и ЯМР ¹H спектроскопии действительно подтверждает образование только одного из возможных региоизомеров (табл. 2).

Направленное введение ациламинных остатков в положение 2 имидазо[2,1-*b*]тиазольной системы, разработанное в настоящей работе, представляет несомненный интерес, поскольку только один аналог соединений 4а-г удалось синтезировать ранее более сложным способом по схеме 2 [9].



R = C₆H₅(a), 4-CH₃C₆H₄(б), CH₃(в), C₆H₅CH₂O (г).

Схема 1

Сферы применения схем 1 и 2 не совпадают, поскольку более сложный подход с перегруппировкой Курциуса стоит применять для синтеза только тех замещенных 2-ациламиноимидазо[2,1-*b*]тиазолов, которые невозможно получить более простым способом по схеме 1.

В заключение заметим, что несложная модификация ациламинных остатков в соединениях 4а-г и их аналогах полезна для введения в положение 2 имидазо-[2,1-*b*]тиазолов, реакционноспособных группировок: NH₂, N=C(Cl)Ar, N=C(NH₂)Ar, которые, в свою очередь, можно вовлечь в разнообразные синтезы [см., например, каскадный процесс (4)→(7)→(8)→(9) на схеме 1]. Подобные превращения доступных соединений 4, а также их аналогов 3, 5 более подробно будут рассмотрены в дальнейшем, но уже сейчас очевидно, что продукты конденсации амидофенацилирующих реагентов с тиомочевинной представляют значительную ценность для синтеза таких производных

имидазо[2,1-*b*]тиазолов, которые синтезировать другими способами трудно или невозможно.

Экспериментальная часть

ИК-спектры новых соединений получали на спектрометре Specord M-80 в таблетках с KBr, а спектры ЯМР ¹H записывали на спектрометре Varian VXR-300 в растворе ДМСО-d₆ с ТМС в качестве внутреннего стандарта. Константы, выходы и элементные анализы новых соединений приведены в табл. 1, а данные ИК-спектров и спектров ЯМР ¹H — в табл. 2.

N-(1-Хлорофенацил)амиды карбоновых кислот (1а-г) были синтезированы по методике, описанной в работе [2].

2-Амино-5-ациламино-4-фенил-1,3-тиазолы (2а-г). К суспензии 1,34 г (0,0176 Моль) тиомочевины в 10 мл безводного тетрагидрофурана добавляли теплый раствор 0,0176 Моль одного из соединений 1а-г в 40 мл ТГФ при перемешивании. В процессе

Таблица 1

Характеристики 2-амино-5-ациламино-4-фенил-1,3-тиазолов 2 и продуктов их превращений 3-6, 8, 9

Соединение	R	Брутто-формула	Выход, %	Т.пл., °С (растворитель)	Найдено, %		Вычислено, %	
					N	S	N	S
2а*	C ₆ H ₅	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ OS	75	202-203 (CH ₃ OH)	13,62	10,79	14,22	10,85
2б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ OS	69	219-220 (CH ₃ OH)	13,93	10,54	13,58	10,36
2в	CH ₃	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ OS	73	233-234 (CH ₃ OH-диоксан)	18,04	13,74	18,00	13,74
2г	C ₆ H ₅ CH ₂ O	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	68	180-181 (CH ₃ OH)	13,05	9,71	12,91	9,85
3а	C ₆ H ₅	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	63	> 350 (ДМФА-CH ₃ CN)	12,49	9,54	12,53	9,56
3б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	69	> 350 (ДМФА-CH ₃ CN)	13,92	9,95	13,24	10,10
3в	CH ₃	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	60	> 350 (ДМФА-CH ₃ CN)	15,31	11,66	15,37	11,73
4а	C ₆ H ₅	C ₂₄ H ₁₇ N ₃ OS	55	223-224 (MeOH)	10,55	8,03	10,62	8,10
4б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ OS	60	204-205 (C ₂ H ₅ OH)	9,01	7,50	10,26	7,83
4в	CH ₃	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ OS	59	277-278 (ДМФА-CH ₃ CN)	12,69	9,40	12,60	9,61
4г	C ₆ H ₅ CH ₂ O	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	61	205-206 (CH ₃ CN)	9,96	7,84	9,87	7,53
5а	C ₆ H ₅	C ₂₆ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	55	295-296 (ДМФА-CH ₃ CN)	12,29	7,01	12,38	7,08
5б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	59	335-336 (ДМФА-CH ₃ CN)	11,91	6,82	12,00	7,87
6	-	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ S	70	219-220 (C ₂ H ₅ OH)	14,35	10,95	14,42	11,00
8а	C ₆ H ₅	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ S	85	255-256 (изопропанол)	14,11	8,03	14,20	8,12
8б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂₅ H ₂₀ N ₄ S	81	249-250 (диоксан)	13,05	7,81	13,17	7,85
9а	C ₆ H ₅	C ₃₂ H ₂₂ N ₄ S	69	286-287 (CH ₃ COOH)	11,25	6,41	11,32	6,48
9б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₃₃ H ₂₄ N ₄ S	61	268-270 (CH ₃ COOH)	10,95	6,25	11,01	6,30

* По данным [10] 2а•H₂O T_{пл.} = 195-196,5°C.

реакции образовывался раствор желтого цвета, из которого через некоторое время выпадал белый осадок. Перемешивание продолжалось еще 12 ч, после чего растворитель упаривали в вакууме, добавляли 30 мл абсолютного метанола и кипятили 1 ч, метанол упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и соединения 2а-г перекристаллизовывали из метанола.

2-Ациламино-3-фенилимидазо-[2,1-б]тиазол-6-оны (3а-в). К раствору 0,005 Моль одного из соединений 2а-в и 0,5 мл (0,006 Моль) пиридина в 10 мл теплого безводного диоксана при механическом перемешивании в течение 3-5 мин добавляли 0,4 мл (0,005 Моль) хлороацетилхлорида. Смесь нагревали на водяной бане 1 ч, растворитель упаривали в вакууме, обрабатывали 100 мл воды, осадок отфильтровывали, высушивали и без дальнейшей очистки кипятили с 0,84 мл (0,006 Моль) триэтиламина в 10 мл безводного диоксана на протяжении 10 ч. После охлаждения растворитель

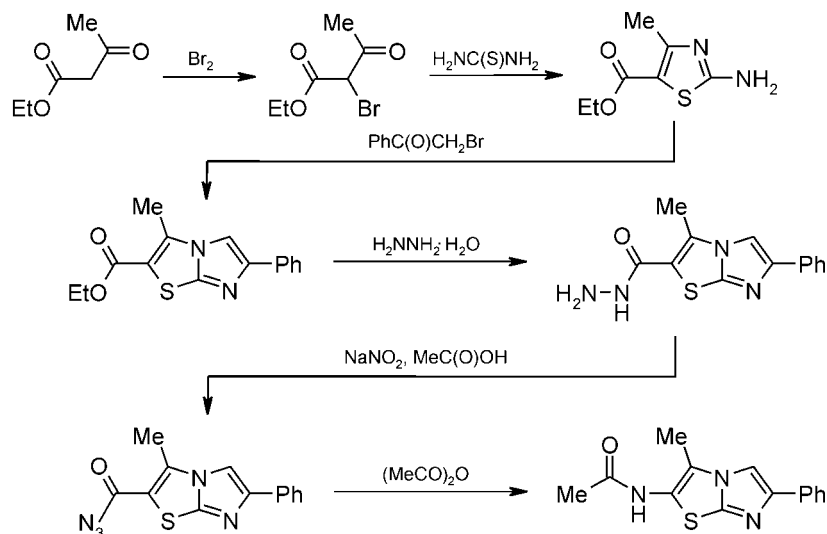


Схема 2

Таблица 2

Спектральные данные синтезированных соединений

Соединение	ИК-спектр, ν , см^{-1} (KBr)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (DMSO- d_6)
2а	1650(C=O), 3200-3400 (NH ассоц.)	6,83 ш.с (2H, NH ₂), 7,19-7,95 м (10H, 2C ₆ H ₅), 10,19 ш.с (1H, NH)
2б	1640(C=O), 3200-3400 (NH ассоц.)	2,39 с (3H, CH ₃), 6,82 ш.с (2H, NH ₂), 7,19-7,85 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 10,19 ш.с (1H, NH)
2г	1700(C=O), 3200-3400 (NH ассоц.)	5,11 с (2H, CH ₂), 6,98 ш.с (2H, NH ₂), 7,24-7,70 м (10H, 2C ₆ H ₅), 9,26 ш.с (1H, NH)
3а	1675(C=O)*, 3100-3400 (NH ассоц.)	5,10 с (2H, CH ₂), 7,35-8,01 м (10H, 2C ₆ H ₅), 10,74 ш.с (1H, NH)
3б	1640(C=O), 1670 (C=O), 3100-3300 (NH ассоц.)	2,40 с (3H, CH ₃), 5,09 с (2H, CH ₂), 7,43-7,95 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 10,64 ш.с (1H, NH)
3в	1655(C=O), 1695(C=O), 3100-3300 (NH ассоц.)	2,12 с (3H, CH ₃), 5,01 с (2H, CH ₂), 7,33-7,80 м (5H, C ₆ H ₅), 10,37 ш.с (1H, NH)
4а	1660(C=O), 3100-3300 (NH ассоц.)	7,38-7,91 м (15H, 3C ₆ H ₅), 8,40 с (1H, CH), 10,61 ш.с (1H, NH)
4б	1680(C=O), 3100-3300 (NH ассоц.)	2,39 с (3H, CH ₃), 7,19-7,87 м (14H, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 8,08 с (1H, CH), 10,62 ш.с (1H, NH)
4в	1690(C=O), 3100-3300 (NH ассоц.)	2,06 с (3H, CH ₃), 7,18-7,82 м (10H, 2C ₆ H ₅), 7,91 с (1H, CH), 10,42 ш.с (1H, NH)
4г	1700(C=O), 3300-3600 (NH ассоц.)	5,13 с (2H, CH ₂), 7,18-7,83 м (15H, 3C ₆ H ₅), 8,02 с (1H, CH), 10,00 ш.с (1H, NH)
5а	1670(C=O), 3100-3300 (NH ассоц.)	1,39 с (3H, CH ₃), 7,21-7,82 м (15H, 3C ₆ H ₅), 9,48 ш.с (NH), 10,42 ш.с (1H, NH)
5б	1640(C=O), 1680(C=O), 3100-3300 (NH ассоц.)	1,40 с (3H, CH ₃), 2,35 с (3H, CH ₃), 7,26-7,81 м (14H, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 9,56 ш.с (1H, NH), 10,28 ш.с (1H, NH)
6	3300-3600 (NH ассоц.)	7,25-7,72 м (12H, 2C ₆ H ₅ , NH ₂), 7,75 с (1H, CH)
8а	3300-3600 (NH ассоц.)	7,35-7,98 м (17H, 3C ₆ H ₅ , NH ₂), 8,41 с (1H, CH)
9б	3100-3600 (полосы отсутствуют)	2,41 с (3H, CH ₃), 7,22-7,91 м (20H, 3C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , CH), 8,41 с (1H, CH)

* Полоса с плечом.

удаляли в вакууме, остаток обрабатывали 100 мл воды, осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали и соединения 3а-в перекристаллизовывали из смеси CH₃CN-DMFA.

2-Ациламино-3,6-дифенилимидазо[2,1-*b*]тиазолы (4а-г). Смесь 0,025 Моль одного из соединений 2а-г, 4,14 г (0,03 Моль) безводного карбоната калия и 5,47 г (0,0275 Моль) бромомоноацетофенона в 100 мл абсолютного диоксиана кипятили при перемешивании 10 ч. Смесь охлаждали, растворитель упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 200 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, высушивали и соединения 4а-г очищали кристаллизацией.

5-Ацетиламино-2-ациламино-3,6-дифенилимидазо[2,1-*b*]тиазолы (5а,б). К раствору 0,005 Моль одного из соединений 2а,б в 20 мл безводного тетрагидрофурана добавляли теплый раствор 1,06 г (0,005 Моль) N-(1-хлорофенил)ацетамида в 20 мл ТГФ, желтый раствор оставляли на 12 ч, выпавший осадок отфильтровывали, растворяли в 20 мл безводного этанола и кипятили 1 ч, этанол упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и соединение 5а или 5б перекристаллизовывали из смеси CH₃CN-DMFA.

2-Амино-3,6-дифенилимидазо[2,1-*b*]тиазол (6). К 5 мл насыщенного раствора бромоводорода в ле-

дяной уксусной кислоте добавляли 2,13 г (0,005 Моль) соединения 4г и оставляли на 2 ч. Смесь обрабатывали 30 мл безводного диэтилового эфира, осадок отфильтровывали, промывали эфиром, сушили в вакууме и обрабатывали 50 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия. Выпавший осадок отфильтровывали и соединение 6 кристаллизовали из этанола.

N-(3,6-Дифенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)бензимидазоилхлорид (7а) и N-(3,6-дифенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)-4-метилбензимидазоилхлорид (7б). Смесь 0,0078 Моль одного из соединений 4а,б и 1,95 г (0,00936 Моль) пентахлорида фосфора в 30 мл хлороксида фосфора кипятили 0,5 ч до прекращения выделения хлороводорода. Полученный раствор охлаждали, насыщали безводным сернистым газом для удаления остатков пентахлорида фосфора, летучие вещества удаляли в вакууме, твердый остаток обрабатывали абсолютным гексаном, отфильтровывали, высушивали в вакууме и соединения 7а,б в дальнейшем использовали без дополнительной очистки.

N-(3,6-Дифенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)бензамидин (8а) и N-(3,6-дифенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)-4-метилбензамидин (8б). К суспензии 0,01 Моль имидазоилхлорида 7а или 7б в 15 мл диоксиана добавляли раствор 0,68 г (0,04 Моль) аммиака в 80 мл диоксиана, смесь оставляли на 12 ч при 20-25°C, растворитель упаривали в вакуу-

ме и к твердому остатку добавляли 250 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и соединения 8а,б очищали кристаллизацией.

2-Арил-1-(3,6-дифенилимидазо[2,1-в]тиазол-2-ил)-4-фенил-1Н-имидазолы (9а,б). Смесь 0,0025 Моль одного из соединений 8а,б, 0,41 г (0,003 Моль) безводного карбоната калия и 0,55 г (0,00275 Моль) бромоацетофенона в 20 мл безводного диоксиана кипятили 10 ч. Смесь охлаждали, обрабатывали 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, высушивали и соединения 9 а,б очищали кристаллизацией.

Выводы

1. Показано, что доступные амидофенацилирующие реагенты в результате последовательной обработки тиомочевинной, а затем α -галогенокарбонильными соединениями превращаются в замещённые 2-ациламиноимидазо[2,1-в]тиазолы.

2. Найдено, что модификация ациламинных остатков в замещённых 2-ациламиноимидазо[2,1-в]тиазолах приводит к родственным реакционно-способным структурам: $HtNH_2$, $HtN=CClAr$ и $HtN=C(NH_2)Ar$.

Литература

1. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Кирсанов А.В. // *ЖОрХ.* — 1972. — Т. 8, №6. — С. 1224-1227.
2. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Кирсанов А.В. // *ЖОрХ.* — 1973. — Т. 9, №2. — С. 414-419.
3. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Сеница А.Д. // *ХГС.* — 1974. — №7. — С. 928-931.
4. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Сеница А.Д. // *ЖОрХ.* — 1973. — Т. 9, №11. — С. 2368-2372.
5. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Сеница А.Д. // *ЖОХ.* — 1975. — Т. 45, №6. — С. 1251-1255.
6. Белюга А.Г., Броварец В.С., Чернега А.Н., Драч Б.С. // *ЖОФХ.* — 2004. — Т. 2, №4. — С. 25-31.
7. Barone R., Chanon M., Gallo R. *Aminothiazoles and their Derivatives.* — In: *Thiazole and its Derivatives* / Ed. J.V.Metzger. — N. J.: John Wiley & Sons, 1979. — Vol. 34, part II. — P. 32-71.
8. Metzger J. *Thiazole and their Benzo Derivatives.* — In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* / Ed. R.Katritzky, Ch.W.Rees. — Oxford: Pergamon Press, 1984. — Vol. 6, part 4B. — P. 281-285.
9. Pyl Th., Wunsch K.-H., Bulling L., Beyer H. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1962. — Bd. 657. — S. 113-120.
10. Tashika Y., Nitta Y. // *J. Pharm. Soc. Japan.* — 1952. — Vol. 72. — P. 1157-1159.

Надійшла до редакції 21.04.2006 р.