

ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ ГУАНИЛТИОМОЧЕВИНЫ С 2-ХЛОР- β -КЕТОЭФИРАМИ И 2-БРОМАЦЕТОФЕНОНАМИ

А. М. Левина, Х. С. Шихалиев, А. С. Шестаков

Воронежский государственный университет

Поступило в редакцию 29.03.2010 г.

Аннотация. Взаимодействие гуанилтиомочевина с 2-бромацетофенонами и 2-хлор- β -кетоэфирами приводит к формированию гетероциклических систем, включающих тиазольный фрагмент.

Ключевые слова: гуанилтиомочевина, 2-бромацетофенон, 2-хлор- β -кетоэфир, N-(4-арил-1,3-тиазол-2-ил)гуанидин, 2-гуанидино-1,3-тиазол-5-карбоксилат.

Abstract. The reaction of guanylthiourea with 2-bromo-acetophenones and 2-chloro- β -ketoesters yields heterocyclic systems comprising thiazole ring.

Keywords: guanylthiourea, 2-bromo-acetophenone, 2-chloro- β -ketoester, N-(4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)guanidine, 2-guanidine-1,3-thiazole-5-carboxylate.

ВВЕДЕНИЕ

Наличие нескольких реакционных центров в молекуле гуанилтиомочевина позволяет осуществлять синтез многочисленных гетероциклических соединений [1—5]. Нами изучены реакции гуанилтиомочевина с различными циклизующими агентами (2-бромацетофенонами и 2-хлор- β -кетоэфирами). Взаимодействие во всех случаях протекает по общему механизму — в реакцию вовлекается тиамидный фрагмент гуанилтиомочевина и происходит замыкание тиазольного цикла с образованием 2-амидино-1,3-тиазолов, обладающих потенциальной антиревматоидной и антигистаминной [6—8] активностью.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

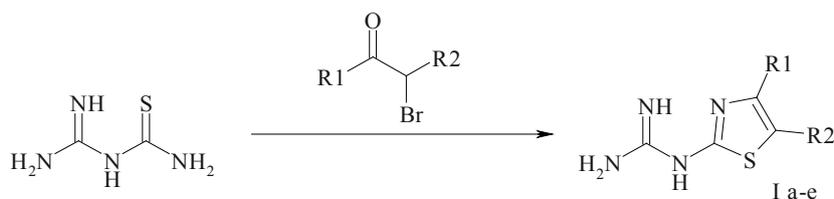
Нами установлено, что реакция гуанилтиомочевина с 2-бромацетофенонами протекает хемоселективно по тиамидному фрагменту нуклеофила и приводит к образованию N-(4-арил-1,3-тиазол-2-ил)гуанидинов **I a-e** (схема 1).

Строго говоря, нельзя исключить и реакции с участием амидинового фрагмента, тем более, что

образование производных 2-аминоимдазола с участием 2-бромацетофенонов и гуанидинов описано в литературе [9—10], однако присутствие тиамидного фрагмента практически полностью исключает возможность образования производных имдазола. Протоны образующегося гуанидина наблюдаются в спектре ЯМР ^1H в виде характерного уширенного сигнала в области 7 м.д. Реакция, по-видимому, начинается с образования S-алкильного производного, с последующим циклообразованием.

Гуанилтиомочевина вступает в реакцию гетероциклизации и с различными 2-хлор- β -кетоэфирами (схема 2).

В этом случае образование тиазолов не столь очевидно. Действительно, хлорпроизводные являются менее активными алкилирующими агентами по сравнению с аналогичными бромпроизводными. К тому же взаимодействие β -кетоэфиров с гуанидинами является классическим методом формирования пиримидинового гетероцикла. Однако и в этом случае амидиновый фрагмент не выдерживает конкуренции с тиамидным. Кипячение гуанилтиомочевина с 2-хлор- β -кетоэфирами в ацетоне



(I a) $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{H}$; (I b) $R_1 = 4\text{-MePh}$, $R_2 = \text{H}$; (I c) $R_1 = 4\text{-ClPh}$, $R_2 = \text{H}$;
(I d) $R_1 = 4\text{-BrPh}$, $R_2 = \text{H}$; (I e) $R_1 = 3,4\text{-диMeOPh}$, $R_2 = \text{H}$

Схема 1

приводит с хорошим выходом к образованию 2-гуанидино-1,3-тиазол-5-карбоксилатов **II a-f**, в спектрах ЯМР ^1H которых наблюдаются сигналы, соответствующие заместителям R^1 и R^2 .

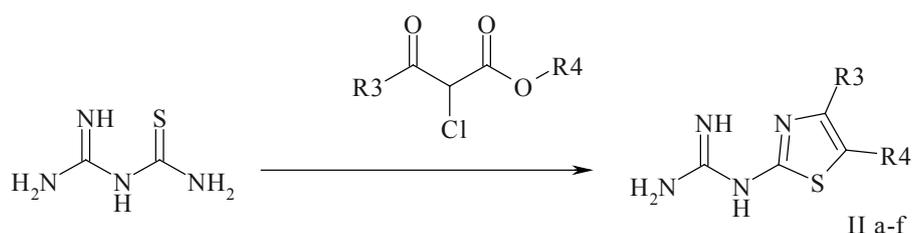
МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль за чистотой синтезированных соединений и ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках Merck UV-254 (элюент хлороформ-метанол, 20:1, 5:1). Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) при 20 °С в

$\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$, внутренний стандарт — ТМС.

Синтез N-(4-арил-1,3-тиазол-2ил)гуанидинов I a-e. Смесь 0.01 моль гуанилтиомочевины и 0.01 моль 2-бромацетофенона кипятили в 3 мл этанола в течение 5 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, обрабатывали эквимольным количеством водного раствора гидроксида натрия, смесь кипятили в течение 10 мин, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из хлороформа.

Синтез 2-гуанидино-1,3-тиазол-5-карбоксилатов II a-f. Смесь 0.05 моль гуанилтиомочевины и



(II a) $\text{R}_3 = \text{Me}$, $\text{R}_4 = \text{Me}$; (II b) $\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{Et}$; (II c) $\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = i\text{-Pr}$;
(II d) $\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; (II e) $\text{R}_3 = \text{Pr}$, $\text{R}_4 = \text{Et}$; (II f) $\text{R}_3 = \text{Ph}$, $\text{R}_4 = \text{Et}$

Схема 2

Таблица 1

Характеристики соединений **I a-e** и **II a-f**

Соединение	Брутто-формула	Вычислено/найдено, %			$T_{\text{пл}}$, °С	Выход, %
		С	Н	Н		
I a	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$	$\frac{54.95}{55.02}$	$\frac{4.68}{4.62}$	$\frac{25.54}{25.67}$	214—216	83
I b	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$	$\frac{56.79}{56.87}$	$\frac{5.27}{5.21}$	$\frac{24.08}{24.12}$	270—272	68
I c	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S}$	$\frac{47.48}{47.52}$	$\frac{3.51}{3.59}$	$\frac{22.26}{22.17}$	227—229	74
I d	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{S}$	$\frac{40.34}{40.42}$	$\frac{3.12}{3.05}$	$\frac{18.78}{18.85}$	212—214	81
I e	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	$\frac{51.82}{51.78}$	$\frac{5.13}{5.07}$	$\frac{20.16}{20.13}$	219—221	87
II a	$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	$\frac{39.15}{39.24}$	$\frac{4.83}{4.70}$	$\frac{26.23}{26.15}$	248—250	66
II b	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	$\frac{41.94}{42.09}$	$\frac{5.37}{5.30}$	$\frac{24.53}{24.54}$	272—274	82
II c	$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	$\frac{44.72}{44.61}$	$\frac{5.78}{5.82}$	$\frac{22.97}{23.12}$	187—189	54
II d	$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$	$\frac{41.89}{41.85}$	$\frac{5.53}{5.46}$	$\frac{21.61}{21.69}$	170—172	50
II e	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	$\frac{46.94}{46.86}$	$\frac{6.22}{6.29}$	$\frac{21.92}{21.86}$	264—266	62
II f	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	$\frac{53.85}{53.78}$	$\frac{4.81}{4.86}$	$\frac{19.23}{19.30}$	230 (возг.)	57

Данные спектрального анализа соединений **II a-e** и **II a-f**

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д. (J/Гц)
I a	6.83 (уш. с, 4 H, NH); 6.89 (с, 1 H, CH); 7.19—7.80 (м, 5 H, H аром)
I b	2.43 (с, 3H, CH ₃); 7.42 (м, 4 H, CH-Ar); 7.54 (с, 1 H, CH); 8.21 (уш. с, 4 H, NH)
I c	7.35—7.94 (м, 4 H, CH-Ar); 7.62 (с, 1 H, CH); 8.27 (уш. с, 4 H, NH)
I d	7.57—8.02 (м, 4 H, CH-Ar); 7.83 (с, 1 H, CH); 8.30 (уш. с, 4 H, NH)
I e	3.82 (с, 6 H, CH ₃); 6.81—7.38 (м, 3H, CH-Ar); 6.83 (с, 1 H, CH); 6.94 (уш. с, 4 H, NH).
II a	2.47 (с, 3 H, CH ₃); 3.70 (с, 3 H, CH ₃); 6.98 (уш. с, 4 H, NH)
II b	1.34 (т, 3 H, COOCH ₂ CH ₃ , J=6.4); 2.46 (с, 3 H, CH ₃); 4.25 (м, 2 H, COOCH ₂ CH ₃); 6.97 (уш. с, 4 H, NH)
II c	1.22 (с, 6 H, CH ₃); 2.48 (с, 3 H, CH ₃); 4.87 (м, 1 H, CH); 6.97 (уш. с, 4 H, NH)
II d	2.46 (с, 3 H, CH ₃); 3.32 (с, 3 H, COOCH ₂ CH ₂ OCH ₃); 3.59 (т, 2 H, COOCH ₂ CH ₂ OCH ₃ , J=4.2); 4.21 (т, 2 H, COOCH ₂ CH ₂ OCH ₃ , J=4.3); 6.98 (уш. с, 4 H, NH)
II e	1.02 (м, 3 H, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.36 (т, 3 H, COOCH ₂ CH ₃ , J=6.3); 1.63 (м, 2 H, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 2.92 (м, 2 H, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 4.31 (м, 2 H, COOCH ₂ CH ₃); 6.97 (уш. с, 4 H, NH)
II f	1.21 (т, 3 H, CH ₃ , J=6.8); 4.11 (м, 2 H, CH ₂); 7.02 (уш. с, 4 H, NH); 7.24—7.66 (м, 5 H, CH-Ar)

0.05 моль 2-хлор-β-кетозфира кипятили в 7 мл ацетона в течение 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, обрабатывали эквимольным количеством водного раствора гидроксида натрия, смесь кипятили в течение 10 мин, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rajasekharan K. N., Nair K. P., Jenardanan G. C. // *Synthesis*. 1986. 353.
2. Lipinski Ch., Craig R. H., Wright R. B. // *J. Heterocycl. Chem.* 1985. Vol. 22. №6. 1723.
3. Lamattina J., Mularski Ch., Muse D. E. // *Tetrahedron*. 1988. Vol. 44. P. 3073.
4. Scarponi U., Lazzarini A. M., Carpioli R., Castiglione R., Toti D., Vaghi F., Castello R. // *Cesera Farmaco*. 1988. Vol. 43. P. 575.
5. Arya V. P., Fernandes F., Sudarsanam V. // *Indian J. Chem.* 1972. Vol. 10. P.589.
6. Schnur R. C., Fliri A. F. J., Kajiji S., Pollack V. A. // *J. Med. Chem.* 1991. Vol. 34. P. 914.
7. Yousuke K., Yoshikazu I., Tetsuo T., Hirohumi I., Hisashi T. // *J. Med. Chem.*, 1994. Vol. 37. № 1. P. 57.
8. Reji T. F. A. F., Rajasekharan K. N. // *Journal of Saudi Chemical Society*, 2009. Vol. 13. P. 311.
9. Little Th. L., Weber S. E. // *J. Org. Chem.*, 1994. Vol. 59. P. 7299.
10. Soh Ch. H., Chui W. K., Lam Y. // *J. Comb. Chem.*, 2008. Vol. 10. P. 118.

Шихалиев Хидмет Сафарович — профессор каф. органической химии, Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Шестаков Александр Станиславович — доцент каф. высокомолекулярных соединений и коллоидов, Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208956, e-mail: schas@online.ru

Левина Анна Марковна — аспирант каф. органической химии, Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433, e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Shikhaliev Khidmet S. — Professor of organic chemistry department, Voronezh State University; tel.: (4732) 208433, e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Shestakov Alexander S. — Associate professor of high-molecular compound and colloidal chemistry department, Voronezh State University; tel.: (4732) 208956, e-mail: schas@online.ru

Levina Anna M. — PnD student of organic chemistry department, Voronezh State University; tel.: (4732) 208433, e-mail: chocd261@chem.vsu.ru