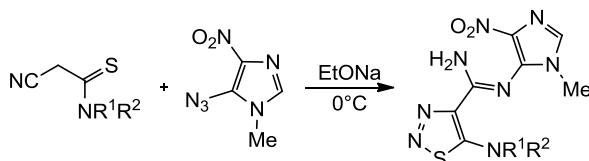


Синтез *N*-гетероариламидинов 1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты из 2-цианотиоацетамидов и 5-азидо-1-метил-4-нитроимидазола

Николай А. Беляев¹, Татьяна В. Березкина¹, Василий А. Бакулев^{1*}

¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: v.a.bakulev@urfu.ru

Поступило 2.12.2015
Принято после доработки 14.03.2016



Взаимодействие 2-цианотиоацетамидов с 5-азидо-1-метил-4-нитроимидазолом в этаноле в присутствии этилата натрия при 0 °С приводит к образованию неизвестных ранее *N*-гетероариламидинов 1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты с выходами 58–76%.

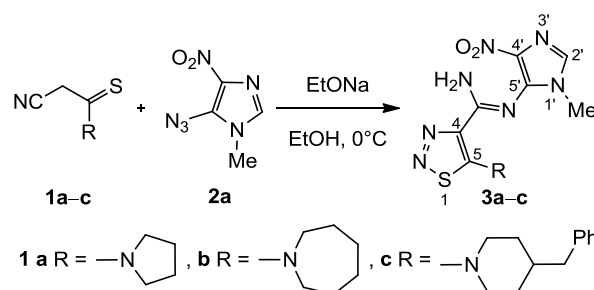
Ключевые слова: азиды, имидазолы, 1,2,3-тиадиазолы, тиоамиды, 1,2,3-триазолы, цианотиоацетамиды, перегруппировка Корнфорта.

Амидины широко используются в синтезе различных азотсодержащих гетероциклических соединений и обладают разнообразной биологической активностью.^{1,2} В то же время амидины, содержащие одновременно 1,2,3-тиадиазольный и 1,2,3-триазольный циклы, описаны не были. Учитывая интересные биологические и химические свойства, проявляемые производными имидазола,³ а также 1,2,3-тиадиазола^{4a,c-c} и 1,2,3-триазола,^{4a,b,e} соединения, содержащие одновременно фрагменты амидина, имидазола и тиадиазола, представляют интерес в плане создания новых биологически активных молекул.

Известно, что амиды и тиоамиды циануксусной кислоты взаимодействуют с ароматическими азидами с образованием соответственно 1-арил-1,2,3-триазол-4-карбоксамидов и -карботиоамидов.⁵ Мы нашли, что 2-цианотиоацетамиды **1a–c** реагируют с 5-азидо-1-метил-4-нитроимидазолом (**2a**) с образованием соединений другого типа – *N*-(1-метил-4-нитроимидазол-5-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбамидинов **3a–c** (схема 1). С предложенной структурой продуктов **3a–c** хорошо согласуются данные спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, а также масс-спектрометрии этих соединений.

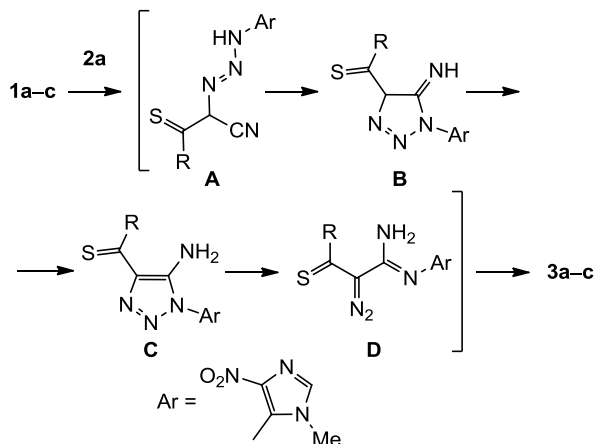
Спектры ЯМР ¹H соединений **3a–c** содержат сигналы протонов тиоамидных фрагментов, сигналы протонов группы NCH₃ имидазольного цикла в области 3.40–3.43 м. д., а также уширенный сигнал протонов группы NH₂ в области 7.52–7.82 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **3a–c** зарегистрированы сигналы атомов

Схема 1



углерода группы NCH₃ (30.4–30.6 м. д.), атома углерода амидиновой группы^{5b} (135.1–137.1 м. д.), трех атомов углерода имидазольного цикла (133.0 (C-2'), 133.4–133.7 (C-5'), 140.7–141.1 (C-4')) и двух атомов углерода 1,2,3-тиадиазольного цикла (154.2–154.8 (C-4), 164.6–169.1 (C-5)). В пользу образования производных 1,2,3-тиадиазола **3a–c** свидетельствует также отсутствие сигнала атома углерода группы C=S в области 185 м. д. Значения химических сдвигов сигналов атомов углерода C-4 и C-5 1,2,3-тиадиазольного цикла соединений **3a–c** согласуются с данными спектроскопии ЯМР для других производных 5-амино-1,2,3-тиадиазола.⁶ В спектре ¹H–¹³C НМВС соединения **3a** характеристичными являются кросс-пики сигналов атома углерода C-5 тиадиазола (164.6 м. д.) и протонов пирролидинового цикла (3.43–3.51 м. д.).

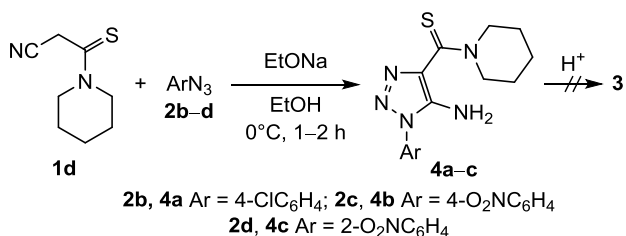
Схема 2



Мы предполагаем, что наблюдаемые превращения осуществляются по механизму домино-реакции. На первой стадии процесса происходит образование триазенов **A**, далее внутримолекулярной циклизацией с участием фрагмента NH и цианогруппы образуются триазолинимины **B**, последующая таутомеризация которых приводит к аминотриазолам **C** (схема 2). Их перегруппировка через образование промежуточных диазосоединений **D**,⁷ аналогичная перегруппировке Корнфорта, приводит к амидинотиадиазолам **3a-c**. Реакция соответствует критерию атомной экономности,⁸ так как все атомы исходных соединений присутствуют в конечном соединении.

В отличие от азидов **2a** ароматические азиды **2b-d** взаимодействуют в этих условиях с тиаомидом **1d** с образованием 5-амино-1,2,3-триазолов **4a-c** с высокими выходами (схема 3). Все наши попытки инициировать перегруппировку соединений **4a-c** нагреванием в различных растворителях в присутствии *para*-толуолсульфокислоты не привели к образованию 1,2,3-тиадиазол-4-карбамидинов – аналогов соединений **3a-c**.

Схема 3



Таким образом, реакция 5-азидо-1-метил-4-нитроимидазола с 2-цианогиацетамидами представляет собой атом-экономный и препаративно удобный метод синтеза *N*-имидазолиламидинов 1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты. Исследование возможностей данного метода для получения других гетероароматических амидинов, как и детальное изучение строения полученных соединений методом РСА, будет предметом нашей работы в ближайшем будущем.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Bruker Alpha с приставкой НПВО (ZnSe) для образцов соединений в виде порошков. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹H-¹³C НМВС зарегистрированы на приборе Bruker Avance II (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃ или ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборах Shimadzu GCMS-QP2010 (ионизация ЭУ, 70 эВ; соединения **4a-c**) и Bruker Daltonics MicrOTOF-Q II (ионизация электропылением, соединения **3a-c**). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Perkin Elmer 2400 II. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP-10. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений выполнен с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах Sorbfil UV-254 в системах растворителей этанол-хлороформ, 1:10 и 1:5 (соединения **3a-c**), этилацетат – петролейный эфир, 1:7 и 1:2 (соединения **4a-c**). Исходные соединения **1a,d**⁷ и **2a-d**⁹ были получены по известным литературным методикам, а тиаомиды **1b,c** приобретены у компании TOSLab Ltd.

Синтез соединений 3a-c и 4a-c (общая методика). К раствору 46 мг (2 ммоль) металлического натрия в 8 мл абсолютного этанола добавляют 2 ммоль соответствующего тиаомидов **1**, перемешивают в течение 15 мин и охлаждают до 0 °С. Затем к реакционной смеси добавляют 2 ммоль соответствующего азидов **2** и перемешивают в течение 1–2 ч при 0 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством этанола (соединение **4a**), кристаллизуют из этанола (соединения **3a, 4b,c**) или суспендируют в 50 мл этанола, суспензию кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 5 мин, охлаждают и выдерживают 2–3 ч при температуре 0–10 °С (соединения **3b,c**). Очищенные таким образом продукты **3a-c** и **4a-c** сушат в сушильном шкафу при температуре 60 °С.

N¹-(1-Метил-4-нитро-1H-имидазол-5-ил)-5-(пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамид (3a). Выход 240 мг (58%), желтый порошок, т. пл. 197–200 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1336, 1518 (NO₂); 3104, 3316 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.96 (4H, т, *J* = 6.4, 2CH₂); 3.40 (3H, с, NCH₃); 3.43–3.51 (4H, м, 2CH₂); 7.54 (1H, с, H-2'); 7.67 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 25.9 (CH₂); 30.6 (NCH₃); 55.5 (CH₂); 133.0 (C-2'); 133.4 (C-5'); 135.1 (N=C=NH); 141.1 (C-4'); 154.2 (C-4); 164.6 (C-5). Масс-спектр, *m/z*: 323 [M+H]⁺. Найдено, %: С 41.21; Н 4.26; N 35.01. C₁₁H₁₄N₈O₂S. Вычислено, %: С 40.99; Н 4.38; N 34.76.

5-(Азепан-1-ил)-N¹-(1-метил-4-нитро-1H-имидазол-5-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамид (3b). Выход 352 мг (60%), желтый порошок, т. пл. 185–190 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1355, 1581 (NO₂); 3299, 3435 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.53 (4H, уш. с, 2CH₂); 1.74 (4H, уш. с, 2CH₂); 3.40 (3H, с, NCH₃); 3.52–3.73 (4H, м, 2CH₂); 7.56 (1H, с, H-2'); 7.82 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 26.7 (CH₂); 27.1 (CH₂); 30.6 (NCH₃); 56.0 (CH₂); 133.0 (C-2'); 133.7

(C-5'); 135.5 (N=C=NH); 140.7 (C-4'); 154.8 (C-4); 167.2 (C-5). Масс-спектр, m/z : 351 $[M+H]^+$. Найдено, %: C 44.19; H 4.90; N 32.15. $C_{13}H_{18}N_8O_2S$. Вычислено, %: C 44.56; H 5.18; N 31.98.

5-(4-Бензилпиперидин-1-ил)-N'-(1-метил-4-нитро-1H-имидазол-5-ил)-1,2,3-триазазол-4-карбоксимид-амид (3c). Выход 474 мг (76%), желтый порошок, т. пл. 210–215 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1353, 1583 (NO₂); 3124, 3379 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.29–1.46 (2H, м, CH₂); 1.65 (2H, д, *J* = 11.8, CH₂); 1.77 (1H, д. д. д, *J* = 11.0, *J* = 7.5, *J* = 3.6, CH); 2.53 (2H, д, *J* = 7.0, CH₂); 2.96–3.04 (2H, м, CH₂); 3.43 (3H, с, NCH₃); 3.95 (2H, д, *J* = 12.3, CH₂); 7.07–7.19 (3H, м, H Ph); 7.19–7.28 (2H, м, H Ph); 7.44 (1H, с, H-2'); 7.52 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 30.4 (NCH₃); 30.5 (CH₂); 35.9 (CH); 41.6 (CH₂); 53.9 (CH₂); 125.7 (CH Ph); 128.0 (CH Ph); 128.9 (CH Ph); 132.9 (C-2'); 133.7 (C-5'); 137.1 (N=C=NH); 139.7 (C Ph); 140.7 (C-4'); 154.2 (C-4); 169.1 (C-5). Масс-спектр, m/z : 427 $[M+H]^+$. Найдено, %: C 53.70; H 5.50; N 26.41. $C_{19}H_{22}N_8O_2S$. Вычислено, %: C 53.51; H 5.20; N 26.27.

[5-Амино-1-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазазол-4-ил]-пиперидин-1-ил)метантион (4a). Выход 480 мг (75%), бесцветный порошок, т. пл. 147–149 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1440, 1491, 1505 (Ar); 1603 (N=N); 2860, 2925, 2946 (CH₂); 3239, 3380 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.81 (6H, уш. с, CH₂); 4.34–4.37 (4H, м, CH₂); 6.04 (2H, уш. с, NH₂); 7.51–7.58 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 24.4 (CH₂); 26.0 (CH₂); 27.1 (CH₂); 51.3 (NCH₂); 54.4 (NCH₂); 125.6 (C Ar); 127.4 (C-5); 130.3 (C Ar); 133.4 (C Ar); 135.7 (C Ar); 146.0 (C-4); 184.1 (C=S). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 321 $[M]^+$ (25), 210 $[M-C_6H_4Cl]^+$ (40), 111 $[C_6H_4Cl]^+$ (28), 84 $[NC_5H_{10}]^+$ (100). Найдено, %: C 52.56; H 5.30; N 21.53. $C_{14}H_{16}ClN_5S$. Вычислено, %: C 52.25; H 5.01; N 21.76.

[5-Амино-1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазазол-4-ил]-пиперидин-1-ил)метантион (4b). Реакция проведена из расчета на 0.62 ммоль тиоамида **1d**. Выход 171 мг (83%), светло-желтый порошок, т. пл. 165–166 °С (EtOH) (т. пл. 167–170 °С (EtOH)^{5b}). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1441, 1491, 1505 (Ar); 1598 (N=N); 2855, 2925, 2948 (CH₂); 3102, 3345 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.79–1.88 (6H, м, CH₂); 4.30–4.39 (4H, м, CH₂); 6.18 (2H, уш. с, NH₂); 7.85 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 8.47 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 332 $[M]^+$ (16), 84 $[NC_5H_{10}]^+$ (100). Найдено, %: C 50.30; H 4.58; N 25.58. $C_{14}H_{16}N_6O_2S$. Вычислено, %: C 50.59; H 4.85; N 25.28.

[5-Амино-1-(2-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазазол-4-ил]-пиперидин-1-ил)метантион (4c). Выход 330 мг (50%), светло-желтый порошок, т. пл. 148–149 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1445, 1496, 1502 (Ar); 1599 (N=N); 2850, 2927, 2950 (CH₂); 3107, 3340 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.65–1.77 (6H, м, CH₂); 4.24–4.29 (4H, м, CH₂); 7.11 (2H, уш. с, NH₂); 7.83 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.89 (1H, т, *J* = 8.0,

H Ar); 8.00 (1H, т, *J* = 8.0, H Ar); 8.31 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 23.8 (CH₂); 25.6 (CH₂); 26.8 (CH₂); 50.2 (NCH₂); 53.6 (NCH₂); 125.5 (C Ar); 125.8 (C Ar); 127.3 (C-5); 129.9 (C Ar); 131.8 (C Ar); 135.0 (C Ar); 145.0 (C-4); 147.6 (C Ar); 183.1 (C=S). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 332 $[M]^+$ (10), 286 $[M-NO_2]^+$ (100), 84 $[NC_5H_{10}]^+$ (95). Найдено, %: C 50.27; H 4.55; N 25.47. $C_{14}H_{16}N_6O_2S$. Вычислено, %: C 50.59; H 4.85; N 25.28.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российской государственной академии наук (грант 15-13-10031).

Список литературы

- (a) Greenhill, J. V.; Lue, P. *Progr. Med. Chem.* **1993**, *30*, 203. (b) Beryozkina, T.; Bakulev, V.; Dianova, L.; Berseneva, V.; Slepukhin, P.; Leban, J.; Kalaba, P.; Aher, N. Y.; Ilic, M.; Sitte, H. H.; Lubec, G. *Synthesis* **2016**, *48*, 1046.
- Lobanov, P. S.; Dar'in, D. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 507. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 546.]
- (a) Saadeh, H. A.; Al-Qaoud, K. M.; Abu-Qatouseh, L. F.; Shihab, P. A.; Kaur, H.; Goyal, K.; Sehgal, R.; Mubarak, M. S. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 2247. (b) Duan, Y.-T.; Sang, Y.-L.; Makawana, J. A.; Teraiya, S. B.; Yao, Y.-F.; Tang, D.-J.; Tao, X.-X.; Zhu, H.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 341.
- (a) L'Abbé, G. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1990**, *99*, 281. (b) Shafran, E. A.; Bakulev, V. A.; Rozin, Yu. A.; Shafran, Yu. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 1040. [Химия гетероцикл. соединений **2008**, 1295.] (c) Pannecouque, C.; Szafarowicz, B.; Volkova, N.; Bakulev, V.; Dehaen, W.; Mély, Y.; Daelemans, D. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 1461. (d) Bakulev, V. A.; Dehaen, W. *The Chemistry of 1,2,3-Thiadiazoles*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, 2004. (e) Bakulev, V. A.; Tarasov, E. V.; Morzherin, Y. Y.; Luyten, I.; Toppet, S.; Dehaen, W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 850. (f) Bakulev, V. A.; Morzherin, Y. Y.; Lebedev, A. T.; Dankova, E. F.; Kolobov, M. Y.; Shafran, Y. M. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1993**, *102*, 493.
- (a) Mignani, S.; Zhou, Y.; Lecourt, T.; Micouin, L. *Top. Heterocycl. Chem.* **2012**, *28*, 185. (b) Dianova, L. N.; Berseneva, V. S.; El'tsov, O. S.; Fan, Z.-J.; Bakulev, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 972. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1055.] (c) Bakulev, V. A.; Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Meng, Q.; Morzherin, Y. Y.; Popik, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2681.
- (a) Prokhorova, P. E.; Kalinina, T. A.; Glukhareva, T. V.; Morzherin, Yu. Yu. *Rus. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1333. [Журн. орган. химии **2012**, *48*, 1338.] (b) Glukhareva, T. V.; Dyudya, L. V.; Pospelova, T. A.; Bakulev, V. A.; Tkachev, A. V.; Morzherin, Yu. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 542. [Химия гетероцикл. соединений **2005**, 631.]
- (a) Bakulev, V. A.; Lebedev, A. T.; Dankova, E. F.; Mokrushin, V. S.; Petrosyan, V. S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7329. (b) Dankova, E. F.; Bakulev, V. A.; Kolobov, M. Yu.; Shishkina, V. I.; Yasman, A. T. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1988**, *24*, 1051. [Химия гетероцикл. соединений **1988**, 1269.]
- Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471.
- (a) Taher, A.; Eichenseher, S.; Slawin, A. M. Z.; Tennant, G.; Weaver, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1968. (b) Bag, S. S.; Kundu, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3348.