

П. М. Кушакова, С. М. Рамш, А. В. Гарабаджиу

НОВЫЕ ДАННЫЕ
ПО АЛКИЛИРОВАНИЮ ЦИКЛИЧЕСКИХ ТИОМОЧЕВИН
 α -ГАЛОГЕНКАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ И ИХ ЭФИРАМИ

1. АЛКИЛИРОВАНИЕ ЭТИЛЕНТИОМОЧЕВИНЫ

Детальная схема реакционных превращений, протекающих при взаимодействии этилентиомочевин с хлоруксусной кислотой и ее эфирами, дополнена рядом новых реакций. Получен весь спектр продуктов, образующихся при взаимодействии этилентиомочевин с 2-бромбутановой кислотой.

Ключевые слова: этилентиомочевина (2-имидазолидинтион), взаимодействие с 2-бромбутановой кислотой, взаимодействие с хлоруксусной кислотой и ее эфирами.

Продукты алкилирования циклических тиомочевин α -галогенкарбонowymi кислотами и их эфирами представляют интерес как вещества с возможной биологической активностью благодаря тропности (сродству) к NO-синтазе [1] и ГАМК-рецепторам [2]. Хотя рассматриваемые реакции отдельных представителей этого ряда соединений изучены с той или иной долей подробности, их синтетические возможности далеко не исчерпаны. Кроме того, ранее не проводилось систематического рассмотрения характера реакционных превращений в зависимости от размера гетерокольца циклической тиомочевин. Данная работа является первым шагом на пути такого рассмотрения и предполагает продолжение на примерах шести- и семичленных циклических тиомочевин.

Алкилирование пятичленной циклической тиомочевин – этилентиомочевин (2-имидазолидинтиона, **1**) – α -галогенкарбонowymi кислотами и их эфирами изучалось в работах [3–10], из них наиболее обстоятельно – в [3]. Мы дополнили полученные в этих работах данные, относящиеся к хлоруксусной кислоте и ее эфирам, рядом новых реакций, а также получили все возможные продукты, образующиеся при взаимодействии этилентиомочевин **1** с ранее не использовавшимся алкилирующим агентом – 2-бромбутановой кислотой.

Ни в одной из указанных работ не сообщалось о получении гидрохлорида [(4,5-дигидро-2-имидазол)тио]уксусной кислоты (**2a**) в одну стадию, непосредственно взаимодействием соединения **1** с хлоруксусной кислотой. Был предложен только 2-стадийный способ получения этого соединения: сначала действием хлоруксусной кислоты на соединение **1** в присутствии ацетата натрия в кипящем этаноле получалось соответствующее свободное основание – цвиттер-ионный [(4,5-дигидроимидазол-3-иум-2-ил)тио]ацетат (**3a**) (путь *a*), которое затем переводилось в целевой

гидрохлорид **2a** (путь *b*) [3]. Попытки алкилирования соединения **1** хлоруксусной кислотой в "обычных" условиях, т. е. в кипящем этаноле или воде, приводили не к ожидаемому гидрохлориду аминокислоты **2a**, а к гидрохлориду 3-(2-аминоэтил)-2,4-тиазолидиндиона (**4a**) (путь *c*) [3]. Нам удалось разработать одностадийный метод получения соединения **2a** взаимодействием соединения **1** с хлоруксусной кислотой в безводном ацетоне при комнатной температуре (путь *d*).

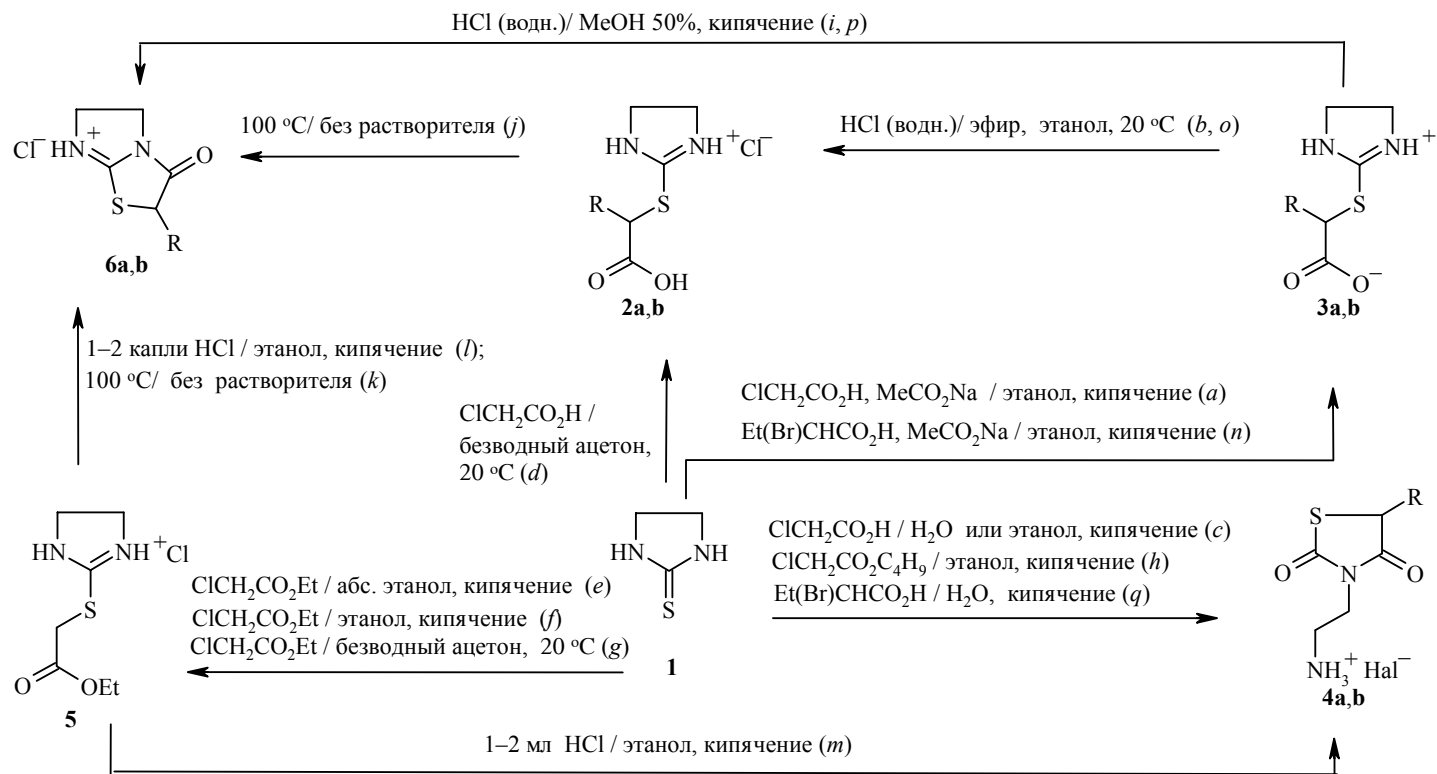
В работе [3] описано получение гидрохлорида этил[(4,5-дигидро-2-имидазолитио)ацетата (**5**) взаимодействием соединения **1** с этилхлорацетатом при кипячении в абсолютном этаноле (путь *e*) или пиридине. Использование безводного растворителя, очевидно, было связано с опасениями возможного образования тиазолидиндиона **4a** вместо целевого соединения **5** вследствие гидролиза двойной связи C=N в продукте циклизации соединения **5** – гидрохлориде 5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]-тиазол-3(2H)-она (**6a**).

Мы установили, что такая предосторожность чрезмерна, поскольку эфирное производное **5** может быть получено не только указанным способом, но и кипячением соединения **1** с этилхлорацетатом в 96% этаноле (путь *f*), причем ожидаемой в последнем случае трансформации соединения **5** до тиазолидиндиона **4a** не происходит. Эфирное производное **5** может быть получено также выдерживанием указанных реагентов в безводном ацетоне при комнатной температуре (путь *g*). Однако получить бутильный аналог соединения **5** при обработке этилентиомочевины **1** бутилхлорацетатом в кипящем спирте не удалось: из реакционной смеси был выделен только тиазолидиндион **4a** (путь *h*).

"Несовпадающие" результаты по алкилированию соединения **1** хлоруксусной кислотой и ее эфирами в кипящем этаноле можно объяснить следующим образом. Вероятно, соединение **1** алкилируется хлоруксусной кислотой быстрее, чем ее эфирами, т. е. аминокислота **2a** образуется быстрее, чем сложноэфирное производное **5**; соединение **2a**, в свою очередь, циклизуется в бицикл **6a** быстрее, чем соединение **5**; образующийся бицикл **6a** подвержен гидролизу до тиазолидиндиона **4a**. В результате за одно и то же время реакции субстрат **1** при взаимодействии с хлоруксусной кислотой "успевает" трансформироваться до тиазолидиндиона **4a**, а с этилхлорацетатом дает лишь сложноэфирное производное **5**. Легкость циклизации аминокислоты **2a** по сравнению с ее эфиром **5** может быть обусловлена не только структурным фактором, но и большей кислотностью среды, создаваемой аминокислотой **2a**, поскольку такие циклизации обычно катализируются кислотами. Различное течение реакции в случае кислоты и ее этилового эфира может быть связано и с различной растворимостью моноциклических производных **2a** и **5** в реакционной среде: гидрохлорид аминокислоты **2a**, возможно, более растворим в этаноле, чем гидрохлорид ее эфира **5**. В результате первый "успевает" циклизироваться в растворе до выпадения из него, а второй – нет.

Возможно, что при алкилировании этилентиомочевины **1** бутилхлорацетатом реакционная смесь дополнительно подкисляется благодаря относительной легкости гидролиза сложноэфирной группы в самом алкилирующем агенте и/или промежуточно образующемся бутильном аналоге

Реакционные превращения, протекающие при взаимодействии 2-имидазолидинтиона (1) с α -галогенкарбоновыми кислотами и их эфирами



2–4, 6 a R = H, b R = Et; 4 a Hal = Cl, b Hal = Br

соединения **5** [11]. Образовавшееся тем или иным способом соединение **2a** относительно быстро (быстрее, чем гипотетический бутильный аналог соединения **5**) циклизуется в бицикл **6a**, который, в свою очередь, гидролизуется до тиазолидиндиона **4a**; дополнительное (в результате гидролиза) подкисление реакционной смеси благоприятствует кислотнo-катализируемой циклизации.

Ранее был известен только один препаративный метод получения бициклического соединения **6a** – кипячением цвиттер-иона **3a** в солянокислом водном метаноле (путь *i*) [3]. Это соединение получается также при нагревании соединения **1** с хлоруксусной кислотой в ледяной уксусной кислоте. Однако данный метод не может рассматриваться в качестве препаративного, поскольку наряду с целевым соединением образуется существенное количество тиазолидиндиона **4a** [9]. Мы разработали простые и эффективные способы получения гидрохлорида 5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3(2H)-она (**6a**) – нагреванием гидрохлорида аминокислоты **2a** или гидрохлорида ее этилового эфира **5** без растворителя при 100 °С (пути *j* и *k* соответственно). Нами также найден еще один способ получения бицикла **6a** – кипячением сложноэфирного производного **5** в 96% этаноле в присутствии каталитического количества HCl (1–2 капли соляной кислоты) (путь *l*). При добавлении же большего количества кислоты (1–2 мл) из реакционной смеси может быть выделен лишь продукт гидролиза соединения **6a** – тиазолидиндион **4a** (путь *m*). Известны еще два способа получения тиазолидиндиона **4a** – из соединения **1** и хлорацетилхлорида в ацетоне, а также путем длительной обработки цвиттер-иона **3a** насыщенным этанольным раствором HCl [4].

По приведенным в работе [3] методикам удалось получить все возможные продукты взаимодействия этилентиомочевины **1** с 2-бромбутановой кислотой – цвиттер-ионный 2-[(4,5-дигидроимидазол-3-иум-2-ил)тио]бутаноат (**3b**), гидрохлорид 2-[(4,5-дигидро-2-имидазоллил)тио]бутановой кислоты (**2b**), гидрохлорид 2-этил-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3(2H)-она (**6b**) и гидробромид 3-(2-аминоэтил)-5-этил-2,4-тиазолидиндиона (**4b**) (пути *n–q* соответственно). Следует отметить, что в авторам работы [10] не удалось получить метильный аналог бициклического соединения **6b** в реакции соединения **1** с этил- α -бромпропионатом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получали в DMSO-d_6 на спектрометре Bruker DPX-300 (300 МГц), химические сдвиги определялись относительно сигнала растворителя. Для мультиплетных сигналов приведены химические сдвиги их геометрических центров. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254, элюент бутилацетат–этанол–хлороформ, 1:10:100. Безводный ацетон готовили по методу [12].

2-Имидазолидинтион (1) получают по методу [13]. Т. пл. 197–198 °С (198 °С [10]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.0 (4H, 4-, 5- CH_2); 10.4 (2H, с, $\text{N}_{(1)}\text{H}$, $\text{N}_{(3)}\text{H}$).

[(4,5-Дигидроимидазол-3-иум-2-ил)тио]ацетат (3a) получают действием на соединение **1** хлоруксусной кислоты в этаноле в присутствии ацетата натрия, как описано в работе [3] (путь *a*). Т. пл. 181–184 °С (183 °С [3]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.6 (4H, 4-, 5- CH_2); 4.0 (2H, с, SCH_2); 11.2 (2H, с, $\text{N}_{(1)}\text{H}$, $\text{N}_{(3)}\text{H}$).

2-[(4,5-Дигидроимидазол-3-иум-2-ил)тио]бутаноат (3b) получают аналогично соединению **3a** (путь *n*). Растворяют 1.02 г (10 ммоль) соединения **1** в 20 мл этанола при перемешивании и умеренном нагревании, к полученному раствору прибавляют 2.50 г (1.6 мл, 15 ммоль) 2-бромбутановой кислоты и 1.0 г (12 ммоль) ацетата натрия и

продолжают перемешивание 2.5 ч. Растворитель удаляют в вакууме, образовавшийся осадок дважды перекристаллизовывают из 20% этанола. Выход 0.90 г (48%), т. пл. 135–137 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.1 (3H, т, $J = 8$, CHCH_2CH_3); 2.0 (2H, м, CHCH_2CH_3); 3.6 (4H, NCH_2); 4.0 (1H, т, $J = 7$, SCH_2CH_3); 11.2 (2H, с, $\text{N}_{(1)}\text{H}$, $\text{N}_{(3)}\text{H}$). Найдено, %: С 44.66; Н 6.48; N 14.86. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 44.66; Н 6.43; N 14.88.

Гидрохлорид [(4,5-дигидро-2-имидазолил)тио]уксусной кислоты (2a). А (путь *d*). К 1.02 г (10 ммоль) соединения **1** в 20 мл безводного ацетона при интенсивном перемешивании прибавляют 1.42 г (15 ммоль) хлоруксусной кислоты и выдерживают реакционную смесь 8 ч при ~ 20 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают безводным ацетоном. Выход 1.17 г (59%), т. пл. 128–129 °С (т. пл. 129 °С [3]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.0 (4H, 4-, 5- CH_2); 4.4 (2H, с, SCH_2); 8.2 (2H, с, $\text{N}_{(1)}\text{H}$, $\text{N}_{(3)}\text{H}$).

Б. Получают действием на соединение **3a** водного HCl в эфире, как описано в работе [3] (путь *b*). Т. пл. 128–129 °С.

Гидрохлорид 2-[(4,5-дигидро-2-имидазолил)тио]бутановой кислоты (2b) получают аналогично соединению **2a** по способу Б (путь *o*). К суспензии 0.56 г (3.0 ммоль) соединения **3b** в 25 мл эфира при ~ 20 °С и интенсивном перемешивании прибавляют по каплям 1 мл конц. HCl . В результате реакции на дне колбы образуется бесцветное масло, которое закристаллизовывается после добавления 25 мл этанола. Образовавшийся осадок перекристаллизовывают из 20% этанола. Выход 0.40 г (59%), т. пл. 112–114 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.2 (3H, т, $J = 8$, CHCH_2CH_3); 2.0 (2H, м, CHCH_2CH_3); 4.0 (4H, 4-, 5- CH_2); 4.4 (1H, т, $J = 7$, SCH_2CH_3); 8.2 (2H, с, $\text{N}_{(1)}\text{H}$, $\text{N}_{(3)}\text{H}$). Найдено, %: С 37.45; Н 5.83; N 12.40. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 37.41; Н 5.83; N 12.47.

Гидрохлорид этил[(4,5-дигидро-2-имидазолил)тио]ацетата (5). А. Получают действием на соединение **1** этилхлорацетата в абсолютном этаноле, как описано в работе [3] (путь *e*). Т. пл. 143–144 °С (144 °С [3]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.3 (3H, т, $J = 7$, CH_2CH_3); 3.9 (4H, 4-, 5- CH_2); 4.2 (2H, к, $J = 7$, SCH_2CH_3); 4.4 (2H, с, SCH_2); 11.0 (2H, с, $\text{N}_{(1)}\text{H}$, $\text{N}_{(3)}\text{H}$).

Б (путь *f*). Растворяют 2.04 г (20 ммоль) соединения **1** в 15 мл этанола при нагревании, к полученному раствору прибавляют 3.67 г (3.17 мл, 30 ммоль) этилхлорацетата и кипятят реакционную смесь 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход 3.10 г (69%), т. пл. 142–144 °С.

В (путь *g*). К 1.02 г (10 ммоль) соединения **1** в 20 мл безводного ацетона при интенсивном перемешивании прибавляют 1.84 г (1.6 мл, 15 ммоль) этилхлорацетата и выдерживают реакционную смесь 10 ч при ~ 20 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают безводным ацетоном и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход 0.77 г (34%), т. пл. 143–144 °С.

Гидрохлорид 3-(2-аминоэтил)-2,4-тиазолидиндиона (4a). А. Получают, как описано в работе [3], действием на соединение **1** хлоруксусной кислоты в воде (путь *c*). Т. пл. 225–227 °С (227 °С [3]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.0 (2H, т, $J = 6$, $\text{N}_{(3)}\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.8 (2H, т, $J = 6$, $\text{N}_{(3)}\text{CH}_2\text{CH}_2$); 4.1 (2H, с, 5- CH_2); 8.9 (3H, с, NH_3).

Б (путь *c*). В работе [3] этот метод упомянут, но описание не приведено. Нагревают 1.02 г (10 ммоль) соединения **1** в 5 мл 96% этанола до полного растворения субстрата, к полученному раствору прибавляют раствор 1.04 г (11 ммоль) хлоруксусной кислоты в 5 мл 96% этанола и кипятят реакционную смесь 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.84 г (43%), т. пл. 224–225 °С.

В (путь *h*). Нагревают 1.02 г (10 ммоль) соединения **1** в 10 мл 96% этанола до полного растворения вещества, к полученному раствору прибавляют 1.70 г (1.54 мл, 11 ммоль) бутилхлорацетата и кипятят реакционную смесь 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме, маслянистый остаток обрабатывают гептаном, образовавшийся осадок перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.19 г (10%), т. пл. 225–227 °С.

Г (путь *m*). Растворяют 0.90 г (4.0 ммоль) соединения **5** в 20 мл 96% этанола при нагревании, к полученному раствору прибавляют по каплям 1 мл конц. HCl и кипятят реакционную смесь 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.47 г (60%), т. пл. 224–226 °С.

Гидробромид 3-(2-аминоэтил)-5-этил-2,4-тиазолидиндиона (4b) (путь *q*). Нагревают 1.12 г (11 ммоль) соединения **1** в 20 мл воды до полного растворения субстрата, к полученному раствору прибавляют 2.39 г (1.60 мл, 14 ммоль) 2-бромбутановой кислоты и кипятят реакционную смесь 12 ч. Растворитель удаляют в вакууме, маслянистый остаток

обрабатывают этилацетатом и образовавшийся осадок перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.48 г (84%), т. пл. 178–179 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.0 (3H, т, *J* = 8, 5-CH₂CH₃); 1.9 (1H, м, 5-CH_AH_BCH₃); 2.1 (1H, м, 5-CH_AH_BCH₃); 3.0 (2H, т, *J* = 5, N₍₃₎CH₂CH₂); 3.8 (2H, т, *J* = 5, N₍₃₎CH₂CH₂); 4.4 (1H, м, H-5); 8.2 (3H, с, NH₃). Найдено, %: С 31.27; Н 4.91; N 10.36. C₇H₁₂N₂O₂S·HBr. Вычислено, %: С 31.24; Н 4.87; N 10.41.

Гидрохлорид 5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3(2H)-она (6a). А. Получают действием HCl на цвиттер-ион **3a**, как описано в работе [3] (путь *i*). Т. пл. 205–206 °С (206 °С [3]). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4.4 (2H, 5-CH₂); 4.5 (2H, 6-CH₂); 4.8 (2H, с, 2-CH₂); 10.5 (1H, с, NH).

Б (путь *j*). Навеску 0.20 г (1.0 ммоль) соединения **2a** нагревают в вакууме 6 ч при 100 °С. Выход 0.18 г (100%), т. пл. 204–206 °С.

В (путь *k*). Навеску 0.22 г (1.0 ммоль) соединения **5** нагревают в вакууме 6 ч при 100 °С. Выход 0.18 г (100%), т. пл. 204–205 °С.

Г (путь *l*). Растворяют 0.90 г (4.0 ммоль) соединения **5** в 20 мл 96% этанола при нагревании, к полученному раствору прибавляют 2 капли конц. HCl и кипятят реакционную смесь 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток перекристаллизовывают из смеси 2-пропанол–этанол, 1:1. Выход 0.43 г (60%), т. пл. 205–206 °С.

Гидрохлорид 2-этил-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-3(2H)-она (6b) (путь *p*). Растворяют 0.56 г (3.0 ммоль) соединения **3b** в 2 мл 50% метанола при нагревании, к полученному раствору прибавляют по каплям 2.5 мл конц. HCl и кипятят реакционную смесь 10 мин. Растворитель удаляют при атмосферном давлении, остаток перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Выход 0.25 г (40%), т. пл. 198–201 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.2 (3H, т, *J* = 8, CH₂CH₃); 2.0 (1H, м, 2-CH_AH_BCH₃); 2.1 (1H, м, 2-CH_AH_BCH₃); 4.2 (2H, 5-CH₂); 4.6 (2H, 6-CH₂); 4.8 (1H, т, *J* = 7, 2-CH); 12.4 (1H, с, NH). Найдено, %: С 40.68; Н 5.36; N 13.57. C₇H₁₀N₂OS·HCl. Вычислено, %: С 40.68; Н 5.36; N 13.55.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Г. Граник, Н. Б. Григорьев, *Изв. АН, Сер. хим.*, **51**, 1819 (2002).
2. G. A. R. Johnston, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **19**, 73 (1992).
3. E. Campagne, M. C. Wani, *J. Org. Chem.*, **29**, 1715 (1964).
4. V. K. Chadha, H. S. Chaudhary, H. K. Pujari, *Ind. J. Chem.*, **8**, 885 (1970).
5. J. A. VanAllan, *J. Org. Chem.*, **21**, 24 (1956).
6. V. K. Chadha, H. S. Chaudhary, H. K. Pujari, *Ind. J. Chem.*, **7**, 769 (1969).
7. J. Mohan, G. S. Anjaneyulu, Kiran, *Ind. J. Chem.*, **27**, 570 (1988).
8. J. A. VanAllan, *J. Org. Chem.*, **21**, 193 (1956).
9. И. И. Чижевская, М. И. Завадская, *ЖОрХ*, **4**, 1116 (1968).
10. H. S. Chaudhary, H. K. Pujari, *Ind. J. Chem.*, **10**, 766 (1972).
11. *Comprehensive Organic Chemistry*, I. O. Sutherland (Ed.), Pergamon Press, Oxford, 1984, **2**, 604.
12. *Органикум*, под ред. В. М. Потапова, Мир, Москва, 1979, **2**, 335.
13. *Синтезы органических препаратов*, под ред. Б. А. Казанского, Изд-во иностр. лит., Москва, 1953, **4**, 660 с.

Санкт-Петербургский государственный
технологический институт
(технический университет),
Санкт-Петербург 198013, Россия
e-mail: gsrasmh@mail.wplus.net

Поступило в редакцию 29.12.2003