

ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ N-АРИЛ-3-ОКСОБУТАНТИОАМИДОВ С 2-АМИНОИМИДАЗОЛОМ И 2-АМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛОМ

© Е.И. Майборода¹, В.Н. Брицун²@

¹ Киевский национальный университет технологий и дизайна

01011 Киев, ул. Немировича-Данченка, 2

² Институт органической химии Национальной академии наук Украины

02660 Киев, ул. Мурманская, 5; e-mail: bvn1967@rambler.ru

Поступило

Продуктами циклизации N-арил-3-оксобутантиоамидов с 2-аминоимидазолом и 2-аминобензимидазолом являются 2-метил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-4-тион (7-метил-5,8-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5-тион) и 2-метил-4-(ариламино)бенз[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидины, соотношение которых зависит от природы арильных заместителей исходных бутантиоамидов и присутствия протонодонорного растворителя.

N-Арил-3-оксопропантиоамиды являются ценными реагентами для синтеза различных серу- и азотсодержащих гетероциклов, а также могут применяться как комплексообразователи и модельные соединения для изучения кето-енол-энтимольной таутомерии [1]. О повышенном внимании исследователей к химии N-арил-3-оксопропантиоамидов свидетельствует появление препаративных методик их получения [2, 3].

Недавно нами был опубликован ряд работ, посвященных изучению циклоконденсаций N-арил-3-оксопропантиоамидов с азотсодержащими 1,3-динуклеофилами [4-8]. В качестве 1,3-динуклеофилов использовались 2-аминоазолы(азины) с pK_a от 1.82 до 6.86. Продуктами этих реакций являются бициклические производные (ариламино)пиримидинов и пиримидинтионов, соотношение которых зависит от основности 1,3-динуклеофилов, кислотности среды и природы заместителей в фенильном кольце исходных тиоамидов [4-8].

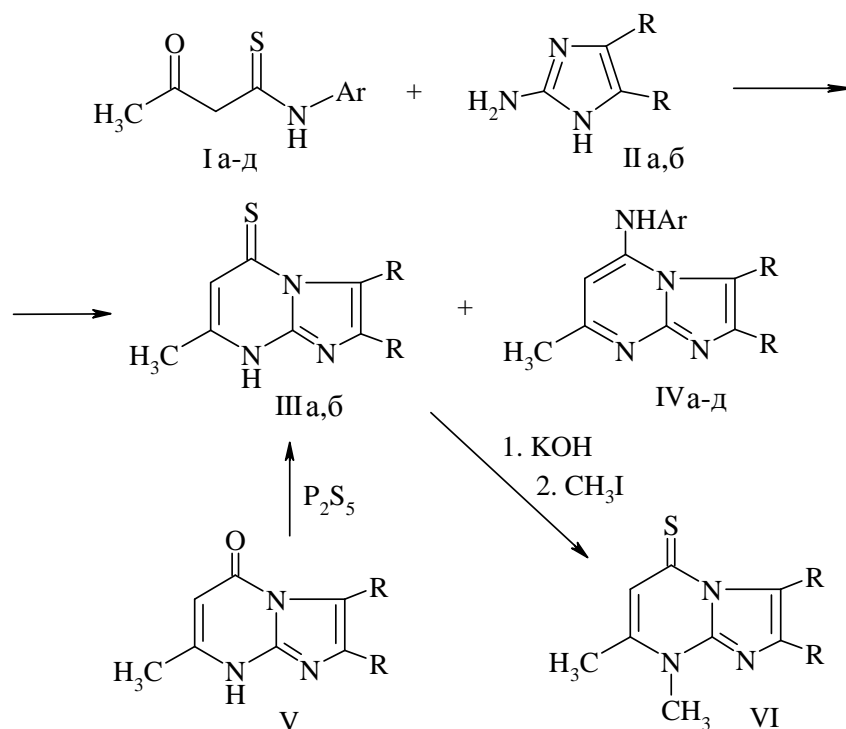
Целью данной работы было исследование гетероциклизации N-арил-3-оксобутантиоамидов (Ia-д) с такими высокоосновными аминоксолом, как 2-аминоимидазол (IIa) и 2-аминобензимидазол (IIб) (pK_a соответственно, 8.35 и 7.39 [9]). Представлялось необходимым выяснить региоселективность процесса, а именно – изучить влияние природы заместителей в фенильных кольцах исходных тиоамидов на направление реакции как в протонодонорном растворителе (AcOH, EtCOOH), так и в его отсутствие.

Так как взаимодействие протекает как [3+3]циклоконденсация, то оно может осуществляться по трем реакционным центрам N-арил-3-оксобутантиоамидов (Ia-д), и по двум - 2-аминоимидазолов (IIa,б), вследствие чего продуктами могут быть 4 соединения класса имидазо-

[1,2-*a*]пиримидинов.

Было установлено, что данная реакция, в отличие от циклизаций ацетоуксусного эфира с 2-аминоимдазолом [10] и 2-аминобензимидазолом [11], происходит неизбирательно, с образованием бициклических продуктов (IIIа,б) и (IVа-д), соотношение между которыми зависит от природы арильных заместителей исходных тиоамидов и от наличия протодонорного растворителя (схема 1, таблица).

Схема 1



R = H (IIa, IIIa), R + R = CH=CH-CH=CH (IIб, IIIб, IVа-д, V, VI); Ar = Ph (Ia, IVа),
4-MeOC₆H₄ (Iб, IVб), 4-MeC₆H₄ (Iв, IVв), 3-ClC₆H₄ (Iг, IVг), 3-CF₃C₆H₄ (Iд, IVд)

Так как 2-метил-4-(4'-толиламино)бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин (IVв) был получен ранее [12] реакцией 2-метил-4-хлорбенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидина с 4-толуидином и запатентован как антигипертензивное средство, то можно сделать вывод, что все соединения (IVа-д) являются 2-метил-4-(ариламино)бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинами.

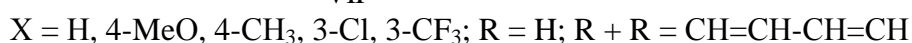
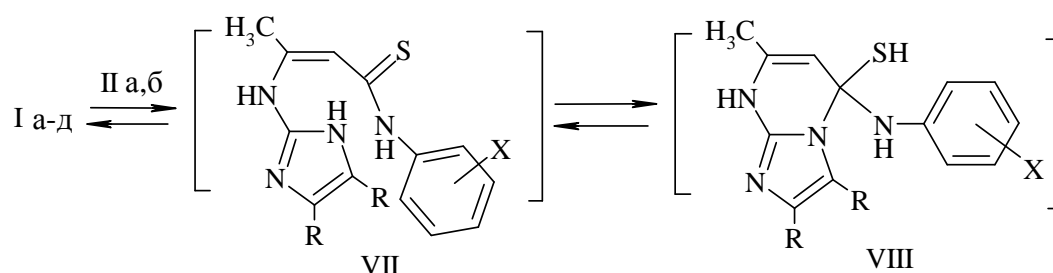
Однако данные ЯМР ¹H спектроскопии не позволяют однозначно определить принадлежность продуктов реакции (IIIа,б) к 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-тионам или к 4-метилимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-тионам. Поэтому для установления строения соединений (IIIа,б) нами был синтезирован по методике [11] 2-метил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-он (V), из которого при действии P₂S₅ в пиридине был получен 2-метил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-тион (IIIб). Спектры ЯМР ¹H соединения (IIIб), синтезированного реакцией тиоамида (Iа) с 2-аминобензимидазолом (IIб) и сульфуризацией [4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-она (V), полностью идентичны, а смешанная проба двух об-

разцов (IIIa), полученных различными методами, не дает депрессии температуры плавления. Следует отметить, что бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-тион (IIIб), в отличие от 7-метил-5,8-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-5-тионов [4], алкилируется йодистым метилом не по S-, а по атому N¹ с образованием 1,2-диметил-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-тиона (VI). Вероятно, это различие в региоселективности реакции объясняется эффектом бензоаннелирования [13], которое уменьшает π-электронную плотность в азолах, способствуя тем самым при действии оснований генерированию аниона, в котором отрицательный заряд рассредоточен между тиольной серой и пиримидиновым N¹-атомом соединения (IIIб). К тому же образование связи C – N несколько выгоднее, чем связи C – S (энергии образования, соответственно, 285 и 272 кДж/моль) [14]. Следовательно, S- и N-алкилирование являются, соответственно, кинетически и термодинамически контролируемые процессы.

В спектрах ЯМР ¹H имидазо[1,2-*a*]пиримидинтионов (IIIa,б), (VI) характеристическими являются синглетные сигналы протонов H₃C²⁽⁷⁾, H³⁽⁶⁾ и H⁶ (соответственно 2.33-2.36, 6.95-7.02 и 9.72-9.76 м.д.), а в спектрах 4-(ариламино)бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинов (IVa-д) - синглетные сигналы протонов H₃C², H³ и H⁶ (соответственно 2.15-2.18, 5.52-5.55 и 8.58-8.62 м.д.). Так как химические сдвиги протонов имидазольного и пиримидинового колец соединений (IVa-д) смещены на 1.10-1.47 м.д. в область сильного поля по сравнению с сигналами аналогичных протонов соединений (IIIa,б), (VI), то можно сделать заключение, что такое экранирование ядер происходит, вероятно, за счет сопряжения неподеленной электронной пары N-атома ариламиногруппы с бициклической бензимидазо[1,2-*a*]пиримидиновой системой.

Есть основания полагать [7, 15], что тиамиды (Ia-д), реагируя с аминоимидазолами (IIa,б), вначале образуют енаминотиаамид (VII), а затем тетраэдрический интермедиат (VIII), причем эти процессы являются обратимыми (схема 2):

Схема 2

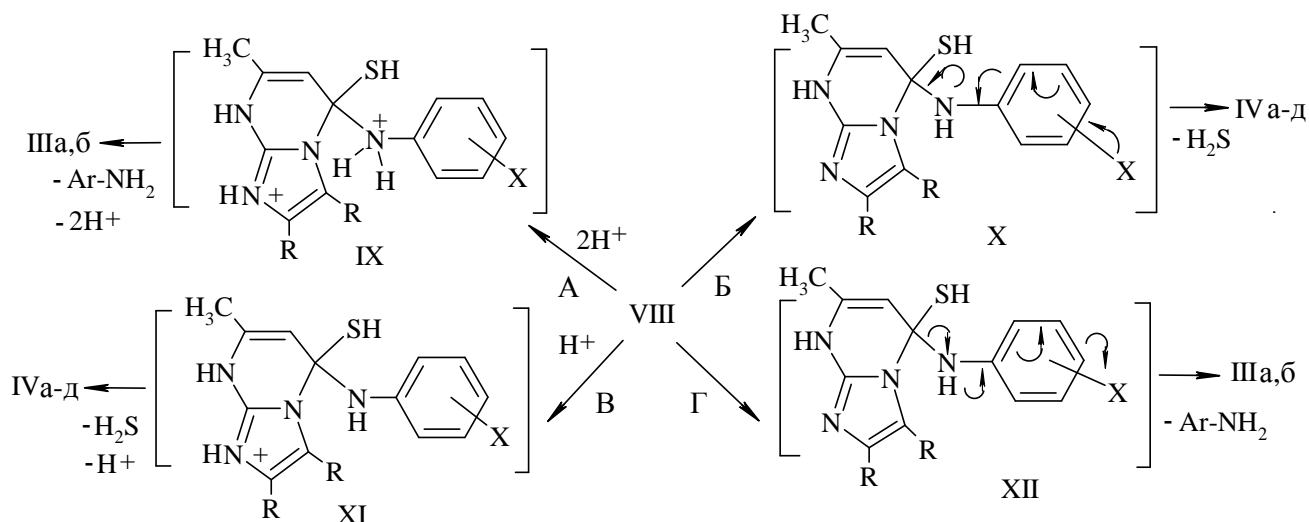


Данные таблицы свидетельствуют о том, что далее направление разложения интермедиата (VIII) зависит как от природы заместителей, находящихся в фенильном кольце, так и от влияния протонодонорного растворителя (AcOH, EtCOOH).

При проведении реакции в отсутствие кислоты взаимодействие в большинстве случаев осуществляется неселективно, с образованием смеси имидазо[1,2-*a*]пиримидинов (IIIб) и (IVa,

в-д), и только в случае такого субстрата, как N-(4-метоксифенил)-3-оксобутантиоамид (Iб), конденсация протекает избирательно, и продуктом ее является бенз[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин (IVб) (см. таблицу). В целом же соотношение соединений (IIIб) и (IVа-д) симбатно значениям констант Гаммета (σ) соответствующих заместителей в их фенильных кольцах, а именно: чем выше электронодонорная способность заместителя, тем меньше получается имидазо[1,2-а]пиримидин-4-тиона (III), и наоборот – чем сильнее электроноакцепторная способность заместителя, тем больше соотношение (III) : (IV).

Схема 3



Полученные результаты могут быть интерпретированы схемой 3: если заместитель X является электронодонорным (путь Б, интермедиат X), то он увеличивает электронную плотность связи N-C⁴, упрочняя ее, вследствие чего происходит элиминирование сероводорода. Если же заместитель X – акцептор (путь Г, интермедиат XII), то он понижает электронную плотность связи N-C⁴, способствуя ее разрыву и отщеплению ариламина.

При проведении реакции в EtCOOH (AcOH) почти во всех случаях взаимодействие происходит неизбирательно, и только при циклизации 2-аминоимидазола (IIa) с N-фенил-3-оксобутантиоамидом (Ia) образуется один продукт - 7-метил-5,8-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5-тион (IIIa), что может быть объяснено высокой основностью исходного 2-аминоимидазола(имидазола) (pK_a 8.35 (6.99) [9]) и легкостью образования и дальнейшего превращения интермедиата (IX) (путь А).

Влияние природы заместителя в кислой среде меняется на противоположное по сравнению с реакциями, протекающими в отсутствие протонодонорного растворителя. Если заместитель X электронодонорный, то возможно протонирование экзоциклического N-атома (интермедиат IX), что облегчает элиминирование ариламина и образование тионов (IIIa,б) (путь А).

В случае электроноакцепторного заместителя X отщепление сероводорода, вероятно, осуществляется через интермедиат (XI), в котором протонирование происходит по N⁸-атому (путь В). Так как с ростом температуры связь C – S разрывается легче, чем связь C-N, то по-

вышение температуры благоприятствует превращению интермедиата (XI) в (IVa-д). В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что тиамиды (Iг,д) реагируют с 2-аминобензимидазолом (IIб) только в пропионовой кислоте при 135-140°C, но не в уксусной при 100-110°C, тогда как менее основные 2-амино-4-R-5-R-тиазолы (pK_a 4.51-5.39) конденсируются с N-(4-нитрофенил)-3-оксобутантиоамидом в уксусной кислоте при 100-110°C [6]. Возможно, в какой-то степени образованию производных ариламинопиримидина (IVa-д) способствует протонирование промежуточного продукта (XI) по S-атому.

Неселективное протекание реакции в большинстве случаев, вероятно, объясняется тем, что одновременно реализуется несколько путей реакции, из которых один является доминирующим.

Таким образом, нами установлено, что циклоконденсация N-арил-3-оксобутантиоамидов с 2-амино-4-R-5-R-имидазолами осуществляется неселективно, с образованием двух групп продуктов, но направление этой реакции можно корректировать путем проведения ее в протондонорном растворителе или в его отсутствие, а также использованием заместителей различной природы в исходных тиамидах.

Таблица

Выходы и соотношения продуктов реакции N-арил-3-оксобутантиоамидов (Ia-д) с 2-аминоимидазолом (IIa) и 2-аминобензимидазолом (IIб)

№ опыта	Исходные	Продукты реакции	Выходы (%) и соотношения пиримидин-5-тионов (IIIa,б) и 4-(ариламино)пиримидинов (IVa-д)				Константы Гаммета, σ
			EtCOOH		Без растворителя		
1 ^a	Ia + IIa	IIIa	42	–	–	–	0.000
2	Ia + IIб	IIIб, IVa	20 : 28	0.71	28 : 26	1.08	0.000
3	Iб + IIб	IIIб, IVб	31 : 10	3.10	0 : 49	0.00	-0.268
4	Iв + IIб	IIIб, IVв	36 : 17	2.12	22 : 33	0.67	-0.170
5	Iг + IIб	IIIб, IVг	15 : 28	0.54	31 : 25	1.24	+0.373
6	Iд + IIб	IIIб, IVд	10 : 38	0.26	27 : 20	1.35	+0.430

Примечание: ^a В AcOH.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H растворов веществ в DMSO-d_6 записаны на приборе Varian Unity - 300, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. 2-Метил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-он (V) синтезирован по методике [11].

7-Метил-5,8-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиримидин-5-тион (IIIa). Раствор 0.386 г (2 ммоль) N-фенил-3-оксобутантиоамида (Ia), 0.264 г (1 ммоль) сульфата 2-аминоимидазола (IIa) и 0.164 г ацетата натрия в 3 мл AcOH нагревали 8 ч при 110°C , охлаждали и отфильтровывали тион (IIIa). Выход 0.139 г (42%), т.пл. $330\text{--}333^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.33 с (3H, H_3C^7), 6.95 с (1H, H^6), 7.80 д (1H, H^2 , J 2.7), 8.04 д (1H, H^3 , J 2.7), 13.40 уш. с (1H, HN^8). Найдено, %: C 51.12; H 3.99; N 25.40. $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 50.89; H 4.27; N 25.43.

Взаимодействие N-арил-3-оксобутантиоамидов (Ia-д) с 2-аминобензимидазолом (IIб). Метод А. Раствор 2 ммоль N-арил-3-оксобутантиоамида (Ia-д) и 2 ммоль 2-аминобензимидазола (IIб) в 5 мл EtCOOH нагревали 7 ч при 135°C , охлаждали и отфильтровывали 2-метил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-тион (IIIб), т.пл. $340\text{--}343^\circ\text{C}$. Выходы (IIIб) указаны в таблице. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.34 с (3H, H_3C^2), 6.99 с (1H, H^3), 7.35 м (1H, H^8), 7.58 м (2H, H^7+H^9), 9.72 д (1H, H^6 , J 7.8 Гц), 13.30 уш. с (1H, HN^1). Найдено, %: C 61.15; H 3.94; N 19.61. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 61.37; H 4.21; N 19.52.

Фильтрат упаривали, растирали с диэтиловым эфиром и отфильтровывали 2-метил-4-(ариламино)бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидины (IVa-д). Выходы соединений (IVa-д) приведены в таблице.

Метод Б. Смесь мелкозернистых 2 ммоль N-арил-3-оксобутантиоамида (Ia-д) и 2 ммоль 2-аминобензимидазола (IIб) нагревали 0.5 ч при $130\text{--}140^\circ\text{C}$, охлаждали до 70°C , обрабатывали 3 мл кипящего 2-пропанола, охлаждали до 5°C и отфильтровывали осадок смеси соединений IIIб и IVa-д. Соотношение бензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-тиона (IIIб) и 4-(ариламино)бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинов (IVa-д) измеряли с помощью спектроскопии ЯМР ^1H . Разделение продуктов (IIIб) и (IVa-д) осуществляли путем обработки смеси (IIIб) и (IVa-д) 10%-ным водным раствором KOH , отфильтровывания нерастворившегося пиримидина (IVa-д), подкисления AcOH щелочного раствора и отфильтровывания тиона (IIIб).

2-Метил-4-(фениламино)бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин (IVa). Т.пл. $311\text{--}313^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.17 с (3H, H_3C^2), 5.53 с (1H, H^3), 6.98 м (2H, H_{Ar}), 7.03 м (1H, H^8), 7.37 м (4H, Ph + NH), 7.55 м (2H, H_{Ar}), 8.60 д (1H, H^6 , J 7.5 Гц). Найдено, %: C 74.66; H 5.24; N 20.57. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4$. Вычислено, %: C 74.43; H 5.14; N 20.42.

2-Метил-4-(4'-метоксифениламино)бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин (IVб). Т.пл. $303\text{--}305^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.15 с (3H, H_3C^2), 3.76 с (3H, CH_3O), 5.55 с (1H, H^3), 6.88 д

(2H, 4-C₆H₄, *J* 8.5 Гц), 6.94 д (2H, 4-C₆H₄, *J* 8.5 Гц), 7.21 м (1H, H⁸), 7.34 м (1H, H⁷), 7.52 д (1H, H⁹, *J* 5.7 Гц), 7.57 уш. с (1H, NH), 8.61 д (1H, H⁶, *J* 7.8 Гц). Найдено, %: С 70.78; Н 5.42; N 18.64. С₁₈Н₁₆Н₄О. Вычислено, %: С 71.04; Н 5.30; N 18.41.

2-Метил-4-(4'-толиламино)бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин (IVв). Т.пл. 310-312°C (т.пл.312-313°C [12]). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.15 с (3H, H₃C²), 2.31 с (3H, 4-CH₃C₆H₄), 5.52 с (1H, H³), 6.83 д (2H, 4-C₆H₄, *J* 7.9 Гц), 7.16 м (3H, 4-C₆H₄+H⁸), 7.35 м (1H, H⁷), 7.56 д (1H, H⁹, *J* 6.3 Гц), 7.63 уш. с (1H, NH), 8.60 д (1H, H⁶, *J* 7.5 Гц). Найдено, %: С 75.14; Н 5.73; N 19.62. С₁₈Н₁₆Н₄. Вычислено, %: С 74.98; Н 5.59; N 19.43.

2-Метил-4-(3'-хлорфениламино)бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин (IVг). Т.пл. 323-325°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.18 с (3H, H₃C²), 5.54 с (1H, H³), 6.89 д (1H, H^{4'}, *J* 7.2 Гц), 6.95 с (1H, H^{2'}), 7.07 м (1H, H_{Ar}), 7.20 м (1H, H_{Ar}), 7.35 м (2H, H_{Ar}), 7.52 д (1H, H⁹, *J* 6.6 Гц), 7.56 уш. с (1H, NH), 8.58 д (1H, H⁶, *J* 7.9 Гц). Найдено, %: С 66.29; Н 4.03; N 18.35. С₁₇Н₁₃ClN₄. Вычислено, %: С 66.13; Н 4.24; N 18.15.

2-Метил-4-(3'-трифторметилфениламино)бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин (IVд). Т.пл. 293-295°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.18 с (3H, H₃C²), 5.53 с (1H, H³), 7.21 м (3H, H_{Ar}), 7.37 м (2H, H_{Ar}), 7.56 м (3H, H_{Ar}+ NH), 8.62 д (1H, H⁶, *J* 7.1 Гц). Найдено, %: С 63.01; Н 4.05; N 16.11. С₁₈Н₁₃F₃Н₄. Вычислено, %: С 63.16; Н 3.83; N 16.37.

Сульфуризация 2-метил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-она (V). Раствор 1.99 г (10 ммоль) имидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-она (V) и 2.22 г (10 ммоль) P₂S₅ в 10 мл пиридина кипятили 10 ч, охлаждали, разбавляли 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (2x10 мл). Хлороформенный раствор сушили MgSO₄, упаривали в вакууме и соединение (Шб) перекристаллизовывали из ДМСО. Выход тиона (Шб) 0.667 г (31%). Т.пл. и спектры ЯМР ¹H соединений (Шб), полученных реакцией N-фенил-3-оксобутантиоамида (Ia) с 2-аминобензимидазолом (IIб) и осернением бензоимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-она (V), идентичны.

Алкилирование 2-метил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-тиона (Шб). Раствор 0.056 г (1 ммоль) КОН, 0.215 г (1 ммоль) тиона (Шб) и 0.213 г (1.5 ммоль) метилйодида в 5 мл этанола кипятили с обратным холодильником 4 ч, охлаждали и отфильтровывали 1,2-диметил-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-тион (VI). Выход 0.142 г (62%), т.пл. 269-271°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.36 с (3H, H₃C²), 3.83 с (3H, H₃C¹), 7.02 с (1H, H³), 7.40 м (1H, H⁸), 7.65 м (1H, H⁷), 7.78 д (1H, H⁹, *J* 5.4) Гц, 9.76 д (1H, H⁶, *J* 7.5 Гц). Найдено, %: С 63.02; Н 5.05; N 18.47. С₁₂Н₁₁Н₃S. Вычислено, %: С 62.86; Н 4.84; N 18.33.

Список литературы

1. Борисевич А.Н., Брицун В.Н., Лозинский М.О. *Журн. орг. и фарм. химии*, **2006**, 4 (15), 3.
2. Liang F., Li Y., Li D., Cheng X., Liu Q. *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 7938.
3. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. *Укр. хим. журн.*, **2005**, 71(8), 111.
4. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С., Чернега А.Н., Лозинский М.О. *ЖОрХ*. **2006**, 42, 1529.
5. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Пироженко В.В., Лозинский М.О. *ЖОрХ*. **2007**, 43, 283.
6. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. *ЖОрХ*. **2007**, 43, 99.
7. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Лозинский М.О. *ЖОрХ*. **2007**, 43, 908.
8. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Лозинский М.О. *ЖОрХ*. **2007**, 43, 1552.
9. Catalan J., Abboud J.L., Elguero J. *Advances in Heterocycl. Chem.* **1987**, 41, 248.
10. Badawey E.S., Kappe T. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 1003.
11. Hermecz I., Horvath A., Valsvari-Debreczy L. *Synthesis*. **1984**, 2, 152.
12. Tenor E., Thomas E., Fueller H. *Pat. East. Ger.* 76,515 (1970); *C.A.* **1971**, 75, 63822p.
13. Пожарский А.Ф. Теоретические основы химии гетероциклов. М.: Химия, **1985**, 73.
14. Гауптман З., Грефе Ю., Ремане Х. *Органическая химия*. М.: Химия, **1979**, 52.
15. Борисевич А.Н., Пелькис П.С. *ЖОрХ*. **1967**, 3, 1339.