

УДК 547.791+547.15+547.1'13

СИНТЕЗ НОВОЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНОЇ СИСТЕМИ – ТІАЗОЛО[3,2-*a*]ТІЕНО[2,3-*d*]ІМІДАЗОЛУ

О. Шийка, Н. Походило, М. Обушак

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна,
e-mail: pokhodylo@gmail.com*

Розроблено зручний спосіб синтезу нової гетероциклічної системи тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]імідазола на основі реакції похідних 6-хлороімідазола[2,1-*b*]тіазол-5-карбальдегіду з меркаптооцтовою кислотою.

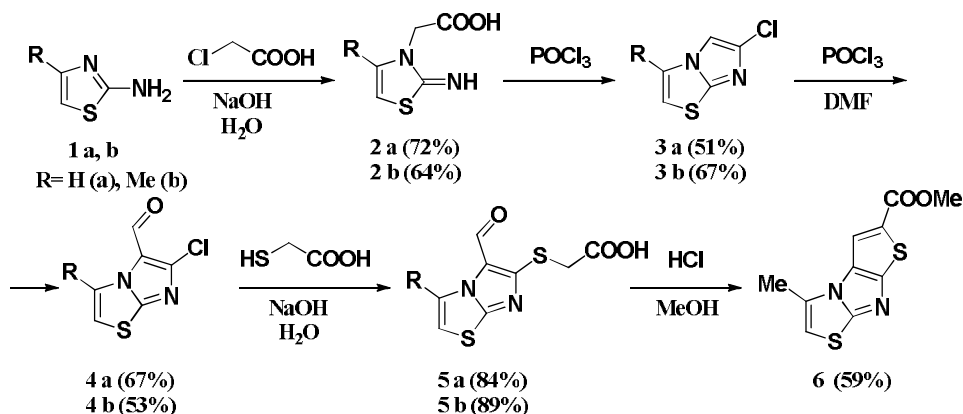
Ключові слова: тіазол, тієно[2,3-*d*]імідазол, тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин, тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]імідазол, гетероциклізація.

У наших попередніх працях [1–4] зазначено про важливість розробки способів синтезу нових конденсованих систем на основі тіофену в розрізі пошуку сполук з цікавими біологічними властивостями. Наголосимо, що поліциклічні похідні тіофену застосовують як потенційні лікарські засоби для лікування астми, atopічного дерматиту [5], розладів ЦНС [6], сексуальних дисфункцій [7, 8], діабету [9]. З огляду на це, нами наведено дослідження, спрямовані на пошук нових зручних способів створення каскадних гетероциклічних систем, що містять тіофенове ядро.

В даній роботі для анелювання тіофенового кільця ми застосували підхід, який раніше використовувався для формування нових поліциклічних систем, таких як тієно[2,3-*b*]піролу [10], тієно[3,2-*b*]тіофену [11,12], тієно[2,3-*b*]тіофену [13], дитієно[2,3-*d*:2',3'-*d'*]тієно[3,2-*b*:4,5-*b'*]дитіофену [14], тієно[2,3-*c*]піразолу [15, 16], тієно[3,2-*d*]імідазолу [17], тієно[2,3-*d*]імідазолу [9], тієно[2,3-*d*]оксепіну [6, 18], тієно[2,3-*d*]тіазолу [19], тієно[3,2-*c*]тіопірану [20], тієно[3,2-*c*]піридину [21–24], тієно[2,3-*b*]піридину [25], тієно[3,2-*b*]піридину [7, 8, 26], тієно[3,2-*c*]пірану та тієно[3,2-*c*]тіопірану [27], бензо[*b*]тієно[2,3-*e*][1,4]оксазину [28], тієно[2,3-*b*]піразину [29], тієно[2,3-*d*]піримідину [5, 25, 30, 31], тієно[2'3':4,5]тієнопірано[2,3-*b*]піридину [32] та тієно[2,3-*d*]азепіну [33, 34].

В основі методу є реакція похідних меркаптооцтової кислоти з 3-хлорацролеїновим фрагментом. Хлорацролеїновий фрагмент, зазвичай, формують у сполуках з кетометиленовим фрагментом реакцією з реактивом Вільсмейєра–Хаака. У нашому випадку вихідні хлоркарбонільні сполуки **4** одержали за таким ланцюгом послідовних реакцій. З легко доступних амініотіазолів реакцією з хлороцтовою кислотою синтезували тіазоліоцтові кислоти **2**. Нагрівання сполук **2** в середовищі оксихлориду фосфору привело до замикання імідазолового кільця й утворення хлоропохідного **3**. Формілюванням хлороімідазотіазолу **3** реагентом Вільсмайєра–Хаака синтезовано 6-хлороімідазола[2,1-*b*]тіазол-5-карбальдегіди **4**, які дослідили в реакції з меркаптооцтовою кислотою. Важливо вказати, що сполуки з анелюваним [1,2]імідазольним циклом мають здатність до його розкриття та перегрупування. З огляду на це реакції нуклеофільного заміщення атома хлору потрібно проводити з чітким контролем температури та рН середовища.

Ми з'ясували, що процес анелювання тіофенового кільця доцільно здійснювати у дві стадії. На першій стадії за кімнатної температури провели реакцію нуклеофільного заміщення і з високими виходами виділили похідні оцтової кислоти **5**. Для того, щоб закрити тіофеновий цикл, ми провели естерифікацію кислоти **5b** та обробили одержаний естер м'якою основою – дізабіциклоундеценом (DBU), унаслідок чого одержали сполуку **6** – представника нової гетероциклічної системи – тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]імідазолу.



Отже, ми запропонували вискоєфективний підхід до синтезу гетероциклічної системи тіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]імідазолу, що передбачає можливість одержання значної кількості її похідних, зокрема, для пошуку сполук з біологічною активністю.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ^1H записували на приладі Varian Мерсигу з робочою частотою 400 МГц, розчинник ДМСО- d_6 . Хімічні зміщення (δ , м.ч.) наведено стосовно сигналу ТМС. Для всіх сполук отримано задовільні значення елементного аналізу (С, Н, N).

2-(2-Імінотіазол-3(2H)-іл)оцтова кислота 2a. У півлітровому реакторі розчиняють 25 г хлороцтової кислоти у 100 мл води, додають 12 г гідроксиду натрію і 25 г амініотіазолу **1a**. Кип'ять 1–2 год. Охолоджують, утворений осад фільтрують. Промивають невеликою кількістю води і висушують у вакуумі. Отримують цільовий продукт **2a** з виходом 72 %, який використовують без додаткового очищення. Константи сполуки **2a** відповідають літературним даним [35]. Кислоту **2b** одержують аналогічно.

2-(2-Іміно-4-метилтіазол-3(2H)-іл)оцтова кислота 2b. Вихід – 64%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ : 7,71 с (1H, H_{Tz}), 6,16 с (1H, NH), 3,90 с (2H, CH_2), 2,07 с (3H, CH_3). Мас-спектр (XI), m/z : 173 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 43,18; Н 4,76; N 16,08. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: С 41,85; Н 4,68; N 16,27.

6-Хлоро-імідазо[2,1-*b*]тіазол 3a. У реактор завантажують 8,5 г амініотіазолоцтової кислоти **2a** і 42,5 мл POCl_3 та кип'ять 4–5 год. Відганяють у вакуумі надлишок POCl_3 і переносять залишок у склянку з льодом, нейтралізуючи розчином лугу. Утворений осад відфільтровують і висушують у вакуумі. Отримують цільовий продукт **3a** з виходом 51 %, який використовують без додаткового очищення. Константи сполуки **3a** відповідають літературним даним [36]. Сполуку **3b** одержують аналогічно.

6-Хлоро-3-метилімідазо[2,1-*b*]тіазол 3b. Вихід – 67%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ : 7,77 с (1H, H_{Tz}), 6,89 с (1H, H_{Im}), 2,40 с (3H, CH_3). Мас-спектр (XI), m/z : 173, 175 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 44,01; Н 2,70; N 16,11. $\text{C}_6\text{H}_8\text{ClN}_2\text{S}$. Обчислено, %: С 41,74; Н 2,92; N 16,23.

6-Хлороімідазо[2,1-*b*]тіазол-5-карбальдегід 4a. У колбу із сумішшю 2,75 мл ДМФА та 56,6 мл хлороформу, охолоджену нижче $-10\text{ }^\circ\text{C}$, під час перемішування додають краплями 6,94 мл POCl_3 . Після завершення докращування, перемішуючи, повільно досипають 6,0 г 6-хлороімідазо[2,1-*b*]тіазолу 3a. Знімають охолодження і доводять до кімнатної температури, потім кип'ять 2–3 години. Упарюють розчинник, додають воду, відфільтровують, промивають водою і сушать у вакуумі. Вихід – 67%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ : 9,73 с (1H, $\text{C}(\text{O})\text{H}$), 8,29 д (1H, $J = 4.3$ Гц, $\text{H}_{\text{Tz}-2}$), 7,64 д (1H, $J = 4.3$ Гц, $\text{H}_{\text{Tz}-3}$). Мас-спектр (XI), m/z : 173, 175 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 38,74; Н 1,44; N 15,17. $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClN}_2\text{OS}$. Обчислено, %: С 38,62; Н 1,62; N 15,01.

6-Хлоро-3-метилімідазо[2,1-*b*]тіазол-5-карбальдегід 4b. Вихід – 53%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ : 9,67 с (1H, $\text{C}(\text{O})\text{H}$), 7,10 д (1H, H_{Tz}), 2,72 с (3H, CH_3). Мас-спектр (XI), m/z : 201, 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 41,92; Н 2,36; N 13,83. $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{OS}$. Обчислено, %: С 41,90; Н 2,51; N 13,96.

2-(5-Формілімідазо[2,1-*b*]тіазол-6-ілтію)оцтова кислота 5a. До розчину 0,56 г КОН у 25 мл метанолу додають 0,45 г меркаптооцтової кислоти та 0,93 г 6-хлороімідазолотіазолу 4a. Перемішують протягом ночі за кімнатної температури. Упарюють метанол і розчиняють залишок у воді. Промивають водний розчин солі дихлорметаном і додають 0,6 мл оцтової кислоти. Утворений осад кислоти 5a відфільтровують. Вихід – 84%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ : 12,77 ш.с (1H, COOH), 9,74 с (1H, $\text{C}(\text{O})\text{H}$), 8,24 д (1H, $J = 4.3$ Гц, $\text{H}_{\text{Tz}-2}$), 7,64 д (1H, $J = 4.3$ Гц, $\text{H}_{\text{Tz}-3}$), 3,94 с (2H, CH_2). Мас-спектр (XI), m/z : 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 39,74; Н 2,51; N 11,44. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Обчислено, %: С 39,66; Н 2,50; N 11,56.

2-(5-Форміл-3-метилімідазо[2,1-*b*]тіазол-6-ілтію)оцтова кислота 5b. Вихід 89%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ : 12,56 ш.с (1H, COOH), 9,84 с (1H, $\text{C}(\text{O})\text{H}$), 6,98 с (1H, H_{Tz}), 3,92 с (2H, CH_2), 2,68 с (2H, CH_3). Мас-спектр (XI), m/z : 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 42,27; Н 3,01; N 10,97. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Обчислено, %: С 42,18; Н 3,15; N 10,93.

Метил 5-метилтіазоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]імідазол-2-карбоксилат 6. До розчину 0,51 г (1 ммоль) кислоти 5b в 15 мл метанолу під час перемішування додають 5 мл насиченого розчину HCl в метанолі. Суміш нагрівають 3–5 год і охолоджують. Фільтрують, фільтрат упарюють, додають розчин (0,6 мл, 4 ммоль) DBU в абсолютному метанолі, залишають на 1 год за кімнатної температури. Упарюють, додають дихлорметан і промивають водою. Упарюють розчинник і отримують сполуку 6. Вихід – 59%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ : 8,07 с (1H, H_{Th}), 6,88 с (1H, H_{Tz}), 3,87 с (3H, COOMe), 2,67 с (3H, Me). Мас-спектр (XI), m/z : 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 47,62; Н 3,15; N 11,34. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Обчислено, %: С 47,60; Н 3,20; N 11,10.

1. *Pokhodylo N. T., Shyyka O. Ya., Savka R. D., Obushak M. D.* Novel Selected Tandem Transformations of the Amino and Carbonyl/Nitrile Groups in the Gewald Thiophenes // *Phosphorus Sulfur*. 2010. Vol. 185. Is. 10. P. 2092–2100.
2. *Pokhodylo N. T., Shyyka O. Ya., Obushak M. D.* Facile and efficient one-pot procedure for thieno[2,3-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines preparation // *Synthetic Commun.* 2014. Vol. 44. Is. 7. P. 1002–1006.
3. *Pokhodylo N. T., Shiika O. Ya., Obushak M. D.* Synthesis of thieno[2,3-*e*][1,4]diazepine derivatives // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. Vol. 50. Is. 3. P. 449–451.
4. *Pokhodylo N. T., Shyyka O. Ya., Obushak M. D.* Obushak Synthesis of thieno[2,3-*d*][1,3]oxazines as 3-*N*-alkyl thieno[2,3-*d*]pyrimidines precursors with sterically hindered Nitrogen Atom // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2014. Is. 54. Pt. 2. P. 301–309.
5. Pat. EP1970373. Alicyclic heterocyclic compound / Furukubo S., Miyazaki H. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. App. N. 06833711.2. Date of publ. 17.09.2008.
6. Pat. WO2006/109190. Tetracyclic monoamine reuptake inhibitors for treatment of cns diseases and disorders / Mesic M., Mercep M., Pesic D., et al. App. N. PCT/IB2006/001480. Date of publ. 19.10.2006.
7. Pat. US2006/172995. Fused bicyclic aromatic compounds that are useful in treating sexual dysfunction / Cowart M. D., Latshaw S. P., Nelson S. L., Stewart A. O. App. N. 11/395,807. Date of publ. 3.08.2006.
8. Pat. WO2003/101994. Fused bicyclic aromatic compounds that are useful in treating sexual dysfunction / Cowart M. D. Inv. Abbott Laboratories. App. N. PCT/US2003/016878. Date of publ. 11.12.2003.
9. Pat. US6348474. Sulfonamide compounds and medical use thereof / Kayakiri H., Abe Y., Hamashima H., et al. Inv. Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. App. N. 09/446,110. Date of publ. 19.02.2002.
10. *Metten B., Kostermans M., Baelen G. V.* et al. Synthesis of 5-aryl-2-oxopyrrole derivatives as synthons for highly substituted pyrroles // *Tetrahedron*. 2006. Vol. 62. N. 25. P. 6018–6028.
11. *Fuller L. S., Iddon B., Smith K.* Thienothiophenes. Part 2.1 Synthesis, metallation and bromine→lithium exchange reactions of thieno[3,2-*b*]thiophene and its polybromo derivatives // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. 1997. N. 22. P. 3465–3470.
12. *Deng H., Hu H., He M.* et al. Discovery of 2-(4-Methylfuran-2(5H)-ylidene)malononitrile and thieno[3,2-*b*]thiophene-2-carboxylic acid derivatives as G protein-coupled receptor 35 (GPR35) agonists // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54. N. 20. P. 7385–7396.
13. Pat. EP1226138. FAB I inhibitors / Miller W. H., Newlander K. A., Seefeld M. A., et al. App. N. PCT/US2000/027844 Date of publ. 29.12.2004.
14. Pat. WO2006/31893. Fused thiophenes, methods for making fused thiophenes, and uses thereof / He M. Corning Incorporated App. N. PCT/US2005/032759. Date of publ. 23.03.2006.
15. Pat. EP1775298. Thienopyrazole derivative having PDE7 inhibitory activity / Murafuji H., Hayashi Y. App. N. 05765241.4 Date of publ. 18.04.2007.

16. Pat. US2008/146542. Hydrazinocarbonyl-thieno[2,3-c]pyrazoles, process for preparing them, compositions containing them and use thereof / Barberis C., Carry J-C., Doerflinger G. et al. App. N. 11/846,669. Date of publ. 19.06.2008
17. *Iddon B., Khan N., Lim B. L.* Azoles. Part 7. A convenient synthesis of thieno[2,3-d]imidazoles // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 1987. P. 1457–1464.
18. Pat. US2009/247567. Benzopyran and benzoxepin PI3K inhibitor compounds and methods of use / Do S., Goldsmith R., Heffron T. et al. App. N. 12/414,403. Date of publ. 1.10.2009.
19. *Costa S. P. G., Oliveira-Campos A. M. F., Kirsch G.* et al. Synthesis of thieno[2,3-d]thiazole derived dyes with potential application in nonlinear optics. // *Anales de Quimica.* 1998. Vol. 94. N. 4–5. P. 186–188.
20. Pat. WO2003/093277. Process for preparing 6-alkylidene penem derivatives / Abe T., Matsunaga H., Mihira A. et al. App. N. (US)PCT/US2003/013429. Date of publ. 13.11.2003.
21. Pat. US2010/0099664. Substituted pyrrolidine amides, the production thereof, and the use thereof as medications / Gerlach K., Priepeke H., Wienen W. et al. App. N. 12/531,343. Date of publ. 22.04.2010.
22. Pat. WO2010/62171. Cc-1065 analogs and their conjugates / Beusker P.H., Gerardus R., Coumans E. et al. App. N. PCT/NL2009/050660. Date of publ. 14.03.2013.
23. Pat. WO2009/124746. Substituted sulfonamide derivatives / Oberborsch S., Jostock R., Klegraf E., et al. App. N. PCT/EP2009/002608 Date of publ. 15.10.2009.
24. Pat. WO2010/151317. Substituted hydroxamic acids and uses thereof / Blackburn C., Gigstad C. B., Xu H. App. N. PCT/US2010/001800. Date of publ. 29.12.2010.
25. Pat. WO2006/30031; Novel thieno-pyridine and thieno-pyrimidine derivatives and their use as positive allosteric modulators of mglur2-receptors / Imogai H.J., Duvey G A. J., Cid-Nunez J. M. et al. App. N. PCT/EP2005/054635. Date of publ. 23.03.2006.
26. Pat. US2004/0002488. Fused bicyclic aromatic compounds that are useful in treating sexual dysfunction / Cowart M.D. App. N. 10/158,370. Date of publ. 01.01.2004.
27. Pat. WO2003/93279. Bicyclic 6-alkylidene-penems as β -lactamases inhibitors / Venkatesan A. M., Mansour T. S., Abe T., et al. App. N. PCT/US2003/013428. Date of publ. 13.11.2003.
28. *Nagarapu L., Ravirala N.* New 1,4-benzothiazine fused heterocycles-V : Synthesis of 9H-thieno[3,2-b]benzothiazine and 4H-thiazolo[2,3-b][1,4]benzothiazine derivatives // *Heterocyclic Communications.* 2001. Vol. 7. N. 5. P. 433–438.
29. *Bourguignon J., Lemarchand M., Queguiner G.* Nouvelles synthèses de la thieno[2,3-b]pyrazine // *J. Het. Chem.* 1980. Vol. 17. P. 257–264.
30. *Brough P.A., Barril X., Borgognoni J.* et al. Combining hit identification strategies: fragment-based and in silico approaches to orally active 2-aminothieno[2,3-d]pyrimidine inhibitors of the Hsp90 molecular chaperone // *J. Med. Chem.* 2009. Vol. 52. N. 15. P. 4794 – 4809.
31. Pat. WO2006/90094. Pyrimidothiophene compounds for use as hsp90 inhibitors / Brough P., Barril-Alonso X., Drysdale M.J. App. N. PCT/GB2005/000736. Date of publ. 31.08.2006.
32. Pat. WO2003/093280. Heterotricyclyl 6-alkylidene-penems as β -lactamase inhibitors / Abe T., Agarwal A., Gu Y. et al. App. N. (US)PCT/US2003/013451. Date of publ. 13.11.2003.

33. *Peesapati V., Lingaiah N.* Thiopheno[3,2][1]benzazepine, benzo[3,4]cyclohepta[2,1-*b*]thiophenes, thiazolo[5,4-*d*][1]benzazepine and benzo[3,4]cyclohepta[2,1-*d*]thiazoles // *OPPI Briefs*. 1993. Vol. 25. N. 5. P.602–606.
34. Pat. WO2011/005842. Anti-rsv compounds / Mackman R. L., Sperandio D., Yang H. App. N. PCT/US2010/041186 Date of publ. 13.01.2011.
35. *Krasovskii A. N., Bogatyreva E. I., Soroka I. I.* et al. Synthesis and biological properties of ylidene derivatives of thiazol[3,2-*a*]imidazol-6-one // *Pharm. Chem. J.* 1977. Vol. 11. Is. 6. P. 778–781.
36. *Jones G., Stanforth S. P.* The Vilsmeier reaction of fully conjugated carbocycles and heterocycles // *Organic Reactions*. Hoboken. NJ. United States. 1997. Vol. 49. P. 1–330.

SYNTHESIS OF NEW HETEROCYCLIC SYSTEM THIAZOLO[3,2-*a*]THIENO[2,3-*d*]IMIDAZOLE

O. Shyyka, N. Pokhodylo, M. Obushak

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: pokhodylo@gmail.com*

A convenient synthetic route to new heterocyclic system thiazolo[3,2-*a*] thieno[2,3-*d*]imidazole was developed by the reaction of 6-chloroimidazolo[2,1-*b*] thiazole-5-carbaldehyde with mercaptoacetic acid. The method is based on the reaction of mercaptoacetic acid derivatives with compounds containing 3-chloroacroleinic fragment. The latter could be formed in compounds with ketomethylene moiety by the Vilsmeier-Haack reaction. In our case thiazolylacetic acids were prepared from available aminothiazoles. The heating of thiazolylacetic acids in phosphorus oxychloride led to the imidazole ring-closure and formation of chloro-derivatives. The obtained chloroimidazoles were treated with Vilsmeier-Haack reagent to give 6-chloroimidazolo[2,1-*b*]thiazole-5-carbaldehyde, which were studied in the reaction with mercaptoacetic acid.

Key words: thiazole, thieno [2,3-*d*]imidazole, thieno[2,3-*d*][1,3]oxazin, thiazolo [3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]imidazole, heterocyclizations.

Стаття надійшла до редколегії 30.10.2014

Прийнята до друку 30.12.2014