

Д. С. Шапенова (к.х.н., проф.)

**RH-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ АЛЛИЛИРОВАНИЕ
ЭТИЛ-2-АМИНО-4-МЕТИЛТИАЗОЛ-5-КАРБОКСИЛАТА**

Тюменский государственный университет, кафедра органической и экологической химии
625003, г. Тюмень, ул. Перекопская, д. 15а; e-mail: d.s.shapenova@utmn.ru

D. S. Shapenova

**RH-CATALYZED ALLYLATION
OF ETHYL 2-AMINO-4-METHYLTHIAZOLE-5-CARBOXYLATE**

Tyumen State University

15a, Perekopskaya Str., 625003 Tyumen, Russia; e-mail: d.s.shapenova@utmn.ru

Впервые осуществлено региоселективное присоединение этил-2-амино-4-метилтиазол-5-карбоксилата к циклогексилаллену в присутствии дифосфинового комплекса родия и протонных кислот. В предложенных условиях реакция протекает с образованием N-аллилпроизводного с разветвленным строением аллильной группы; побочный процесс – изомеризация аллена в соответствующей диен не наблюдается. Скрининг условий позволил выбрать 1,2-дихлорэтан в качестве оптимального растворителя и дифенилфосфат в качестве эффективного сокатализатора.

Ключевые слова: 2-аминотиазол; аллилирование; гидроаминирование; гомогенный металлокомплексный катализ; дифосфиновые комплексы родия; циклогексилаллен.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках выполнения государственного задания №4.9979.2017/5.2.

Производные 2-аминотиазол-5-карбоновой кислоты, замещенные по экзоциклическому атому азота, проявляют разнообразную биологическую активность^{1–3}. В частности, N-аллилзамещенные 2-аминотиазол-5-карбоксилаты рассматриваются как перспективные лекарственные средства, обладающие противоэпиземным и противовирусным действием⁴.

Присоединение N-нуклеофилов к алленам (гидроаминирование), катализируемое переходными металлами, активно разрабатывается в последние годы, так как позволяет вводить сложные аллильные заместители к атому азота⁵. При этом

The regioselective addition of ethyl 2-amino-4-methylthiazole-5-carboxylate to cyclohexylallene in the presence of a diphosphine complex of rhodium and protic acids was carried out for the first time. Under the proposed conditions, the reaction proceeds with the formation of N-allyl derivative with a branched structure of the allyl group; allene isomerization to the corresponding diene is not observed. The conditions screening led to 1,2-dichloroethane as the optimal solvent and diphenyl phosphate as an effective co-catalyst.

Key words: 2-aminothiazole; allylation; cyclohexylallene; homogeneous metal complex catalysis; hydroamination; rhodium diphosphine complexes

The work was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in the framework of the state assignment No.4.9979.2017/5.2.

направление присоединения определяет выбор катализатора. Так, фосфиновые комплексы платины⁶, золота^{7, 8} и палладия^{9, 10} приводят с хорошими выходами к N-аллиламинам линейного строения, тогда как использование комплексов родия¹¹ в качестве катализаторов ведет к разветвленным продуктам N-аллилирования. Комплексы родия с ферроцен-содержащими дифосфиновыми лигандами семейства Josiphos и JosPOphos позволяют осуществить гидроаминирование алленов разнообразными N-нуклеофилами с высокой регио- и энантиоселективностью^{10, 12, 13}.

С целью получения веществ с потенциальной биологической активностью было изучено взаимодействие этил-2-амино-4-метилтиазол-5-кар-

Дата поступления 18.03.22

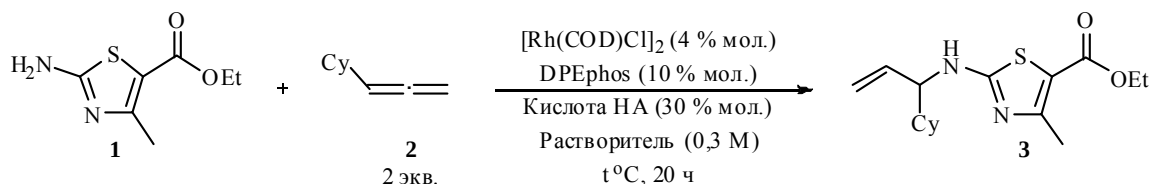


Схема 1. Аллилирование этил-2-амино-4-метилтиазол-5-карбоксилата **1**

боксилата **1** с циклогексилалленом **2**, катализируемое дифосфиновым комплексом родия (генерируется *in situ* из димера 1,5-циклооктадиенродий (I) хлорида $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ и лиганда бис(2-дифенилфосфино)дифенилового эфира DPEphos). В ходе проведенных исследований (табл. 1) было установлено, что реакция протекает региоселективно с образованием продукта N-аллилирования разветвленного строения **3** (схема 1).

В ЯМР ^1H спектре соединения **3** имеются сигналы, характерные для аллильной группы: два дублета триплетов при 5.21 и 5.24 м.д., отвечающие метиленовой группе, и дублет дублетов при 5.69 м.д., которые дают протоны СН-группы двойной связи. Аллильный протон дает сигнал в области 3.52–3.64 м.д. Спин-спиновое взаимодействие протонов аллильной группы подтверждается величинами КССВ.

Нами установлено, что для осуществления гидроаминирования аллена **2** аминотиазолом **1** решающее значение имеет введение протонных кислот, в их отсутствие реакция не протекает (табл. 1, строки 1, 2). Это обстоятельство отличает данный процесс от аллилирования анилинов 13 и связано с низкой нуклеофильностью и основностью субстрата **1** (для сравнения, значение pK_a анилина больше на 10 единиц, чем pK_a аминотиазола **1** 14). Например, при вовлечении в аналогичные превращения анилинов, содержащих электроноакцепторные группы, выходы N-аллиламинов снижаются практически в 2 раза 13 . В каталитическом процессе промежуточно образуется π -аллильный комплекс родия, имеющий электрофильные свойства, и результат его взаимодействия со вторым реагентом будет определяться именно нуклеофильными свойствами субстрата **1**.

После оптимизации условий (среда, температура) продукт **3** был получен нами с выходом 49% (табл. 1, строка 10). Среди опробованных условий наилучший результат наблюдали с 1,2-дихлорэтаном (DCE) при 90 °C. С препаративной точки зрения применение дифенилфосфата (DPP) в качестве протонной кислоты является более удобным по сравнению с пиридиний *p*-толуолсульфонатом (PPTS), так как позволяет практически полностью остановить побочный

процесс – изомеризацию аллена в соответствующий диен.

Таким образом, предложены условия для родий-катализируемого аллилирования этил-2-амино-4-метилтиазол-5-карбоксилата (**1**) – субстрата с пониженной нуклеофильностью. Использование протонной кислоты как сокатализатора позволило получить продукт N-аллилирования разветвленного строения с приемлемым препаративным выходом. Разрабатывается стереоселективный вариант процесса.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты в CDCl_3 на приборе Bruker AVANCE II, рабочая частота 400 и 100 МГц соответственно, внутренний стандарт – сигналы растворителя. Масс-спектры высокого разрешения получены на приборе Thermo Scientific Exactive, тип ионизации ESI (напряжение 4–5 кВ, температура переходной трубки: 250–300 °C, испаритель: 300–400 °C). ИК-спектры зарегистрированы на приборе ФСМ-1201 в тонком слое образца.

Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Sorbfil CTX-1A, элюент – смесь петролейного эфира 40–70 (ПЭ) с этилацетатом (ЭА). Проявление пластинок осуществляли в хроматографическом облучателе УФС 254/365, на длине волны 254 нм. Для флэш-хроматографии использовали силикагель 60 фирмы Merck с зернением 40–63 мкм.

Этил-2-амино-4-метилтиазол-5-карбоксилат (1**) и циклогексилаллен (**2**)** получали по методикам 15 и 16 соответственно.

Родий-катализируемое аллилирование проводили в атмосфере аргона в соответствии с 17 . Растворители перегоняла над обезвоживающими агентами непосредственно перед использованием.

Этил-2-[(1-циклогексилаллил)амино]-4-метилтиазол-5-карбоксилат (3**)**. В пробирку Шленка в постоянном токе аргона поместили 56 мг (0.3 ммоль) **1**, 6 мг (4% мол.) димера 1,5-циклооктадиенродий(I) хлорида, 16.2 мг (10% мол.) бис(2-дифенилфосфино)дифенилового эфира DPEphos. Добавили 1 мл безводного DCE и 22.5 мг (30% мол.) DPP, перемешивали в течение

Скрининг условий родий-катализируемого аллилирования

№ п/п	Кислота НА	Растворитель	Температура, °С	Выход, % ЯМР ^а /препаративный
1 ^б	–	THF	70	Реакция не идет
2	–	DCE или DCE/EtOH (4:1)	70	Реакция не идет
3 ^б	PPTS	CH ₃ CN	70	<5
4	PPTS	PhCH ₃	70	10/–
5	PPTS	PhCF ₃	70	38/35
6	PPTS	PhCF ₃ /EtOH (3:1)	70	39/36
7	PPTS	DCE	70	37/34
8	PPTS	DCE	80	43/39
9	DPP	DCE	70	38/36
10	DPP	DCE	90	55/49

^а – выход ЯМР ¹H определяли относительно дибромметана, эквивалентное количество которого вводили непосредственно в реакционную массу перед анализом

^б – продолжительность реакции 40 ч

10 мин при комнатной температуре, затем добавили 90 мкл (2 экв.) циклогексилаллена, пробирку герметично закрыли и нагревали при 90 °С в течение 20 ч. Реакционную массу упаривали, остаток очищали флэш-хроматографией, элюент ПЭ/ЭА 10:1. Выход 45 мг (49 %), бледно-желтое масло, *R*_f 0.37 (ПЭ/ЭА 4:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3200 ш (NH), 1702 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.83-1.27 м (4H), 1.31 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.46-1.59 м

(1H), 1.60-1.87 м (5H), 2.52 с (3H, CH₃), 3.52-3.64 м (1H, CH), 4.25 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 5.21 дт (1H, =CH₂, *J* 10.3, 1.2 Гц), 5.24 дт (1H, =CH₂, *J* 17.1, 1.3 Гц), 5.69 ддд (1H, CH=CH₂, *J* 17.0, 10.3, 6.5 Гц), 5.93 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.6, 17.5, 26.0, 26.1, 26.3, 28.9, 29.4, 42.5, 60.4, 64.6, 109.4, 117.4, 135.4, 159.6, 162.8, 171.1. HR-MS (C₁₆H₂₅N₂O₂S; [M+H]⁺, поз. ESI): вычислено: 309.1637, найдено: 309.1631.

Литература

1. Srivastava V., Gupta S.P., Siddiqi M.I., Mishra B.N. 3D-QSAR studies on quinazoline antifolate thymidylate synthase inhibitors by CoMFA and CoMSIA models // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V.45, №4. – Pp.1560-1571.
2. Das J., Chen P., Norris D., Padmanabha R., Lin J., Moquin R.V., Shen Z., Cook L.S., Doweiko A.M., Pitt S., Pang S., Shen D.R., Fang Q., de Fex H.F., McIntyre K.W., Shuster D.J., Gillooly K.M., Behnia K., Schieven G.L., Wityak J., Barrish J.C. 2-aminothiazole as a novel kinase inhibitor template. Structure-activity relationship studies toward the discovery of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-1,3-thiazole-5-carboxamide (dasatinib, BMS-354825) as a potent pan-Src kinase inhibitor // *J. Med. Chem.* – 2006. – V.49, №23. – Pp.6819-6832.
3. Pratt J., Jae H.-S., Rosenberg S., Spina K., Winn M., Buckner S., Novosad E., Kerkman D., Shiosaki K., Opgenorth T., DeBemardis J. 5-Membered ring heterocyclic carboxylic acids as angiotensin II antagonists // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1994. – V.4, №1. – Pp.169-172.
4. Studzinska R., Karczmarzka-Wodzka A., Kozakiewicz A., Kolodziejska R., Paprocka R., Wroblewski M., Augustynska B., Modzelewska-Banachiewicz B. 2-Allylaminothiazole and 2-allylaminodihydrothiazole

References

1. Srivastava V., Gupta S.P., Siddiqi M.I., Mishra B.N. [3D-QSAR studies on quinazoline antifolate thymidylate synthase inhibitors by CoMFA and CoMSIA models]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, vol.45, no.4, pp.1560-1571.
2. Das J., Chen P., Norris D., Padmanabha R., Lin J., Moquin R.V., Shen Z., Cook L.S., Doweiko A.M., Pitt S., Pang S., Shen D.R., Fang Q., de Fex H.F., McIntyre K.W., Shuster D.J., Gillooly K.M., Behnia K., Schieven G.L., Wityak J., Barrish J.C. [2-aminothiazole as a novel kinase inhibitor template. Structure-activity relationship studies toward the discovery of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-1,3-thiazole-5-carboxamide (dasatinib, BMS-354825) as a potent pan-Src kinase inhibitor]. *J. Med. Chem.*, 2006, vol.49, no.23, pp.6819-6832.
3. Pratt J., Jae H.-S., Rosenberg S., Spina K., Winn M., Buckner S., Novosad E., Kerkman D., Shiosaki K., Opgenorth T., DeBemardis J. [5-Membered ring heterocyclic carboxylic acids as angiotensin II antagonists]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, vol.4, no.1, pp.169-172.
4. Studzinska R., Karczmarzka-Wodzka A., Kozakiewicz A., Kolodziejska R., Paprocka R., Wroblewski M., Augustynska B., Modzelewska-Banachiewicz B. [2-Allylaminothiazole and 2-allylaminodihydrothiazole

derivatives: synthesis, characterization, and evaluation of bioactivity // *Monatsh. Chem.*– 2015.– V.146, №10.– Pp.1673-1679.

5. Huang L., Arndt M., Gooben K., Heydt H., Gooben L.J. Late transition metal-catalyzed hydroamination and hydroamidation // *Chem. Rev.*– 2015.– V.115, №7.– Pp.2596-2697.
6. Toups K.L., Widenhoefer R.A. Platinum(II)-catalyzed intermolecular hydroamination of monosubstituted allenes with secondary alkylamines // *Chem. Commun.*– 2010.– V.46, №10.– Pp.1712-1714.
7. Hill A.W., Elsegood M.R.J., Kimber M.C. An Intermolecular Hydroamination of Allenamides with Arylamines Catalyzed by Cationic Au(I) Salts // *J. Org. Chem.*– 2010.– V.75, №15.– Pp.5406-5409.
8. Duncan A., Widenhoefer R. Gold(I)-Catalyzed Intermolecular Hydroamination of Allenes with Arylamines // *Synlett.*– 2010.– №3.– Pp.419-422.
9. Beck J.F., Samblanet D.C., Schmidt J.A.R. Palladium catalyzed intermolecular hydroamination of 1-substituted allenes: an atom-economical method for the synthesis of N-allylamines // *RSC Adv.*– 2013.– V.3, №43.– Pp.20708-20718.
10. Xu K., Thieme N., Breit B. Atom-Economic, Regio-divergent, and Stereoselective Coupling of Imidazole Derivatives with Terminal Allenes // *Angew. Chem., Int. Ed.*– 2014.– V.53, №8.– Pp.2162-2165.
11. Koschker P., Breit B. Branching Out: Rhodium-Catalyzed Allylation with Alkynes and Allenes // *Acc. Chem. Res.*– 2016.– V.49, №8.– Pp.1524-1536.
12. Xu K., Wang Y.-H., Khakyzadeh V., Breit B. Asymmetric synthesis of allylic amines via hydroamination of allenes with benzophenone imine // *Chem. Sci.*– 2016.– V.7, №5.– Pp.3313-3316.
13. Cooke M.L., Xu K., Breit B. Enantioselective Rhodium-Catalyzed Synthesis of Branched Allylic Amines by Intermolecular Hydroamination of Terminal Allenes // *Angew. Chem., Int. Ed.*– 2012.– V.51, №43.– Pp.10876-10879.
14. Grossman R. B., Finkel R. URL-<https://ace.chem.illinois.edu/ace/public/pKa.jsp> © 2005-2015 University of Kentucky & Pearson Education.
15. Meng G., Wang M., Zheng A., Dou J., Guo Z. Efficient one-pot synthesis of ethyl 2-substituted-4-methylthiazole-5-carboxylates // *Green Chem. Lett. Rev.*– 2014.– V.7, №1.– Pp.46-49.
16. Taherirastgar F., Brandsma L. Conversion of Alkyl- and Arylallenes into 1-Alkynes Through Metallated Intermediates // *Synth. Commun.*– 1997.– V.27, №23.– Pp.4035-4040.
17. Haydl A.M., Xu K., Breit B. Regio- and Enantioselective Synthesis of N-Substituted Pyrazoles by Rhodium-Catalyzed Asymmetric Addition to Allenes // *Angew. Chem., Int. Ed.*– 2015.– V.54, №24.– Pp.7149-7153.

derivatives: synthesis, characterization, and evaluation of bioactivity]. *Monatsh. Chem.*, 2015, vol.146, no.10, pp.1673-1679.

5. Huang L., Arndt M., Gooben K., Heydt H., Gooben L.J. [Late transition metal-catalyzed hydroamination and hydroamidation]. *Chem. Rev.*, 2015, vol.115, no.7, pp.2596-2697.
6. Toups K.L., Widenhoefer R.A. [Platinum(II)-catalyzed intermolecular hydroamination of monosubstituted allenes with secondary alkylamines]. *Chem. Commun.*, 2010, vol.46, no.10, pp.1712-1714.
7. Hill A.W., Elsegood M.R.J., Kimber M.C. [An Intermolecular Hydroamination of Allenamides with Arylamines Catalyzed by Cationic Au(I) Salts]. *J. Org. Chem.*, 2010, vol.75, no.15, pp.5406-5409.
8. Duncan A., Widenhoefer R. [Gold(I)-Catalyzed Intermolecular Hydroamination of Allenes with Arylamines]. *Synlett*, 2010, no.3, pp.419-422.
9. Beck J.F., Samblanet D.C., Schmidt J.A.R. [Palladium catalyzed intermolecular hydroamination of 1-substituted allenes: an atom-economical method for the synthesis of N-allylamines]. *RSC Adv.*, 2013, vol.3, no.43, pp.20708-20718.
10. Xu K., Thieme N., Breit B. [Atom-Economic, Regiodivergent, and Stereoselective Coupling of Imidazole Derivatives with Terminal Allenes]. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, vol.53, no.8, pp.2162-2165.
11. Koschker P., Breit B. [Branching Out: Rhodium-Catalyzed Allylation with Alkynes and Allenes]. *Acc. Chem. Res.*, 2016, vol.49, no.8, pp.1524-1536.
12. Xu K., Wang Y.-H., Khakyzadeh V., Breit B. [Asymmetric synthesis of allylic amines via hydroamination of allenes with benzophenone imine]. *Chem. Sci.*, 2016, vol.7, no.5, pp.3313-3316.
13. Cooke M.L., Xu K., Breit B. [Enantioselective Rhodium-Catalyzed Synthesis of Branched Allylic Amines by Intermolecular Hydroamination of Terminal Allenes]. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, vol.51, no.43, pp.10876-10879.
14. Grossman R. B., Finkel R. URL-<https://ace.chem.illinois.edu/ace/public/pKa.jsp> © 2005-2015 University of Kentucky & Pearson Education.
15. Meng G., Wang M., Zheng A., Dou J., Guo Z. [Efficient one-pot synthesis of ethyl 2-substituted-4-methylthiazole-5-carboxylates]. *Green Chem. Lett. Rev.*, 2014, vol.7, no.1, pp.46-49.
16. Taherirastgar F., Brandsma L. [Conversion of Alkyl- and Arylallenes into 1-Alkynes Through Metallated Intermediates]. *Synth. Commun.*, 1997, vol.27, no.23, pp.4035-4040.
17. Haydl A.M., Xu K., Breit B. [Regio- and Enantioselective Synthesis of N-Substituted Pyrazoles by Rhodium-Catalyzed Asymmetric Addition to Allenes]. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, vol.54, no.24, pp.7149-7153.