

УДК 547.876

## РЕАКЦИИ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ТИОКАРБАМИДАМИ И РОДСТВЕННЫМИ СИСТЕМАМИ

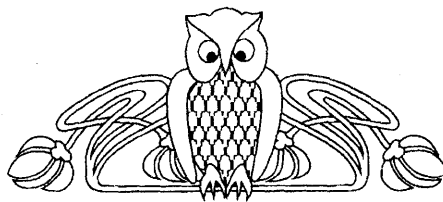
И.Н. Клочкова, А.А. Аниськов, И.И. Воронов,  
А.А. Французов, А.А. Сазонов\*

Саратовский государственный университет,  
кафедра органической и биоорганической химии

\* ЗАО «Нита-Фарм»

E-mail: irvik@sgu.ru

\*E-mail: Sazonovaa@chem.sgu.ru



Показаны пути синтеза гидрированных азинов и азолов, содержащих два и более гетероатомов, при взаимодействии карбонильных соединений различных рядов с тиюкарбамидами и их производными в условиях основного и кислотного катализа.

Представлены теоретические и препаративные аспекты реакций образования функционально замещенных дигидропиримидинов, дигидротиазинов, пиразолинов, тиапирролинов и тиадиазолинов.

# Reactions of Cyclocondensation of Carbonyl Compounds with Thiocarbamides and Related Systems

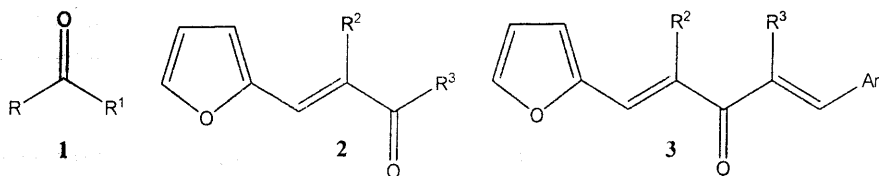
I.N. Klochkova, A.A. Aniskov, I.I. Voronov, A.A. Frantsuzov, A.A. Sazonov

Paths of synthesis of the hydrogenated azines and the azoles containing two and more heteroatoms at interaction of carbonyl compounds of various lines with thiocarbamides and their derivatives in conditions of the basic and acid catalysis are shown. Are presented theoretical and preparative aspects of reactions of formation of functionally substituted dihydropyridines, hexahydrochinazolines, dihydrothiazolines, pyrazolines, thiazolines and thiadiazolines.

Тиокарбамиды являются нуклеофильными реагентами с большими синтетическими возможностями, например в синтезе гидрированных азинов и азолов, представля-

ющих интерес как биологически активные вещества широкого спектра действия [1–5].

Нами изучены реакции циклоконденсации насыщенных и  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений с тиокарбамидами, тиосемикарбазидами, гуанидином. В качестве объектов гетероциклизации использовались алифатические, ароматические и гетероциклические карбонильные соединения, а также фурфурилиден(арилиден)кетоны циклического и ациклического строения, легко получаемые методом восстановительного аминирования фурфуrolа в условиях каталитического или гидридного восстановления [6, 7]:



$R = H, Me, Et, R^1 = Me, Ph, \text{furan}, \text{thiophene}; R+R^1 = (-CH_2-)_5, (-CH_2-)_6.$

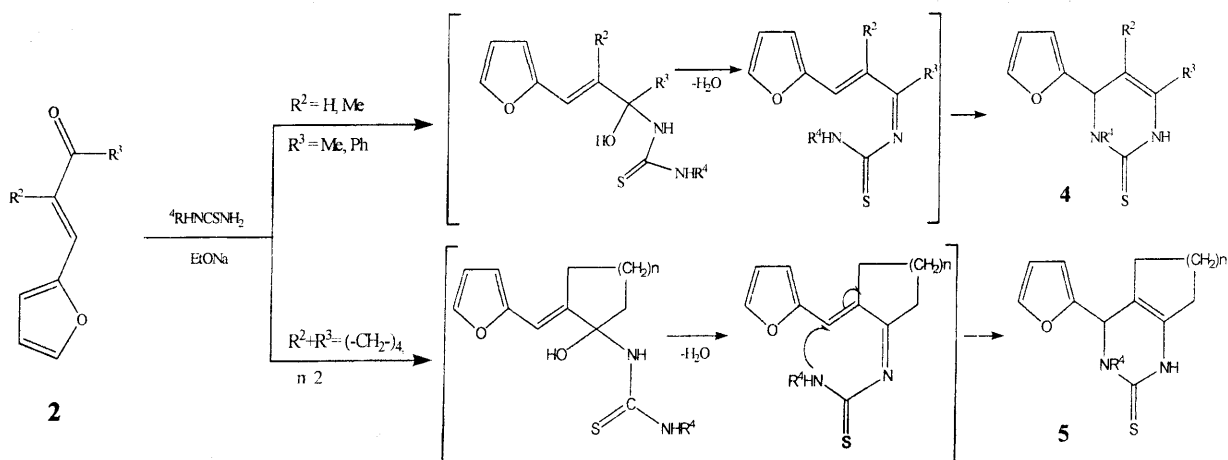
$R^2 = H, Me, R^3 = Me, Ph; R^2+R^3 = (-CH_2-)_3, (-CH_2-)_4$

$Ar = Ph, p\text{-}BrC_6H_4, p\text{-}NO_2C_6H_4, p\text{-}N(Me)_2C_6H_4, p\text{-}MeOC_6H_4; \text{furan}, \text{thiophene};$

Азациклизация кетонов **2**, **3**, осуществляемая в присутствии этилата натрия, приводит к образованию фурил-, фурфурилидензамещенных дигидропиримидинтионов **4**, **5** и соответствующих гексагидрохиназолинов **6**, **7** [8].

Поскольку основной катализ способствует депротонированию тиомочевины, весь-

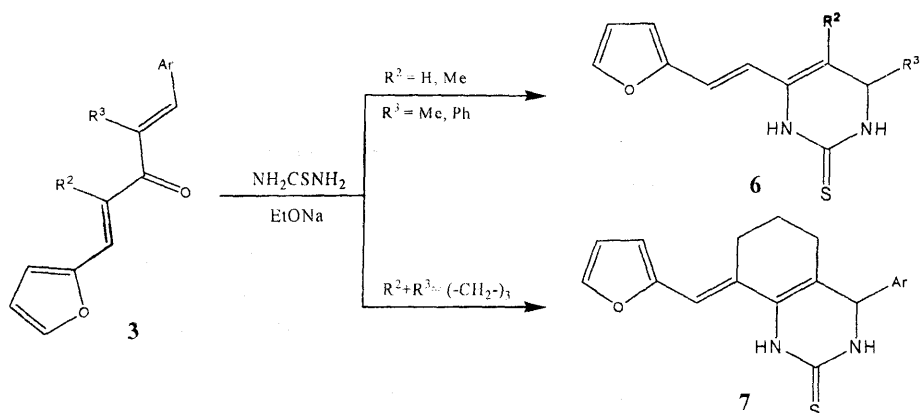
ма вероятно, что активированный реагент атакует углеродный атом карбонильной группы аналогично другим азотистым нуклеофилам с последующим внутримолекулярным присоединением согласно приведенным схемам:



$R^4 = H, 2,6\text{-}(Me)_2C_6H_3, \text{naphthalene}$



Аналогично осуществляется гетероциклизация диенонов **3**:



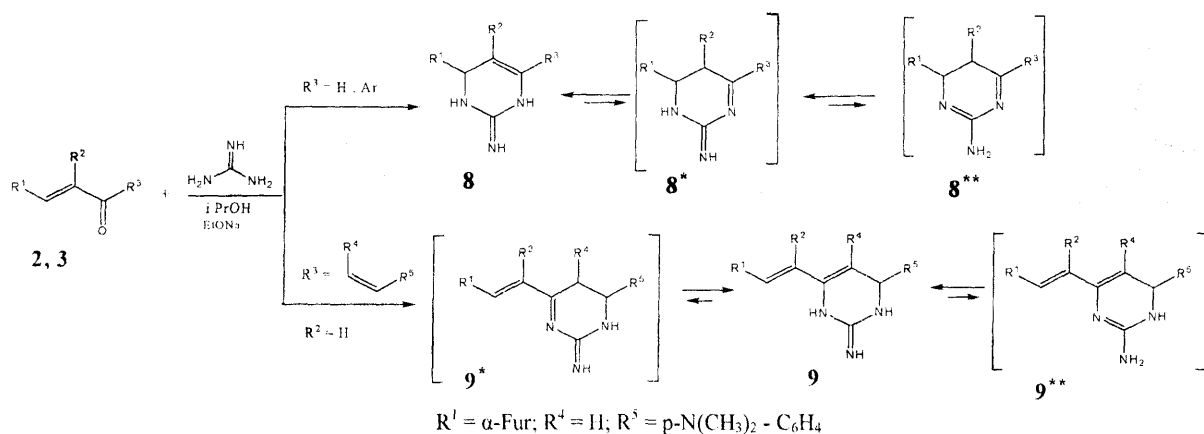
Ациклическое строение субстратов благоприятствует нуклеофильной атаке и приводит к увеличению выхода продуктов азаетероциклизации – от 45–48% для гексагидрохиназолинтионов **5**, **7** до 63–73% для дигидропиримидинов **4**, **6**, что соответствует прогнозу на основе оценки электростатического потенциала реакционных центров и оптимизации геометрии субстратов, свидетельствующей о нарушении копланарности в системе сопряженных связей ациклических субстратов. Вопрос о направлении азациклизации при использовании несимметричных субстратов был решен на основании анализа спектров ПМР продуктов реакции, расчетных данных, показавших энергетическое преимущество интермедиатов с участием бензильденевого реакционного центра и литературных аналогий [9].

В ИК-спектрах соединений **4–7** наблюдаются полосы поглощения в области валентных колебаний тиокарбонильной ( $1180–1210\text{ см}^{-1}$ ) и амидной ( $3240–3400\text{ см}^{-1}$ ) групп. В спектрах ПМР характеристическими явля-

ются сигналы метинового протона гетерокольца, геминального атому азота (4.80–5.10 м.д.), а также сигналы подвижных атомов водорода гетерокольца (8.75–9.20 м.д.), что доказывает преимущественное существование тиокарбонильной таутомерной формы гетероциклов **4–7** и позволяет отнести их к классу циклических тиомочевин.

Таким образом, нами показана возможность получения фурил(фурфурилиден)замещенных циклических тиокарбамидов дигидропиримидинового и гексагидрохиназолинового рядов на основе фурановых халконов и разработаны препаративные методики циклоконденсации последних с тиомочевинами.

При кипячении спиртовых растворов фурфурилиденкетон с гуанидином в присутствии основания (30% раствор NaOH, триэтил-амин, этилат натрия) образуются 2-иминодигидропиримидины **8** и 2-иминогексагидрохиназолины **9**. Наилучшие результаты наблюдаются при использовании этилата натрия. Выход целевых продуктов в этом случае достигает 68–72% [10, 11]:





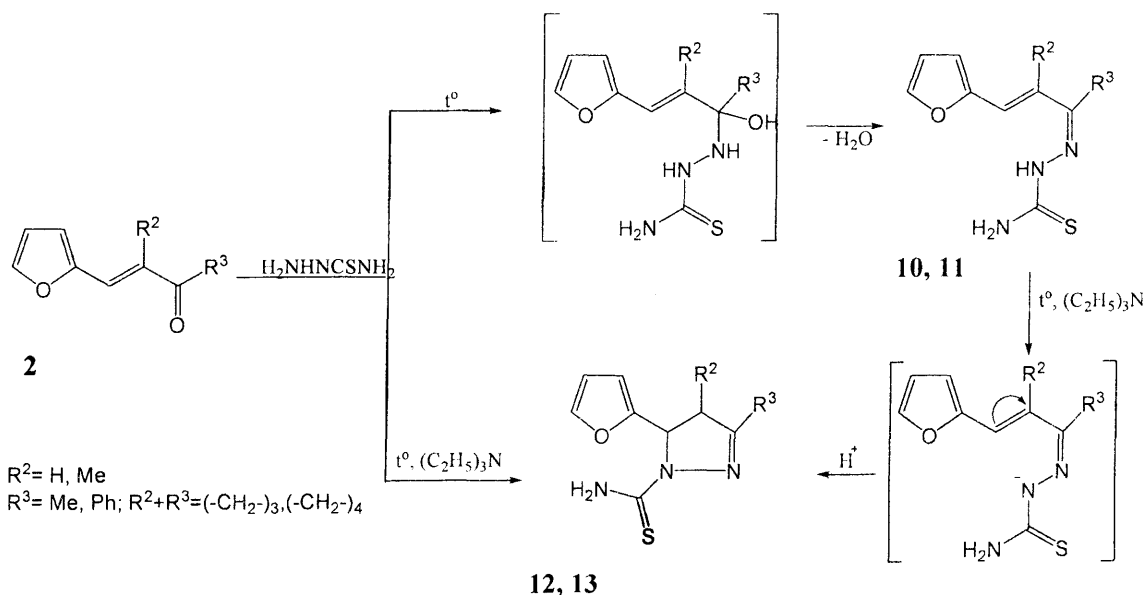
Отнесение к преимущественной таутомерной форме сделано на основании сравнительного анализа спектральных характеристик. Характеристичным для всех дигидропиримидин-2-иминов **8** и гексагидрохиназолин-2-иминов **9** является наличие отдельных сигналов протонов при атомах азота. Подвижные протоны гетерокольца резонируют в сильном поле (с 2H 1.98–2.21 м.д.), имидный протон дает сигнал в слабом поле (с 1H 7.60–7.91 м.д.), что является спектральным доказательством преимущественного существования енаминной **8**, **9**, а не иминной **8\***, **9\*** таутомерной формы и позволяет классифицировать полученные соединения как 2-иминодигидропиримидины и 2-иминогексагидрохиназолины. В ИК-спектрах гетероциклов **8**, **9** наблюдаются полосы поглощения высокой и средней интенсивности в области валентных колебаний вторичной аминогруппы (3419–3249 см<sup>-1</sup>) и отсутствует поглощение, связанное с валентными колебаниями группы NH<sub>2</sub> (две полосы νNH<sub>2</sub> в высокочастотной области спектра), что свидетельствует о существовании этих соединений в твердом состоянии исключительно в енаминной форме с экзоциклической кратной связью и исключает существование таутоме-

ров с внутрициклической связью C=N (**8\***, **8\*\***, **9\***, **9\*\***, **9\*\*\***).

Таким образом, нами разработана методика получения фурил- и фурфурилензамещенных 2-иминодигидропиримидинов и 2-иминогексагидрохиназолинов.

Циклоконденсация халконов с тиосемикарбазидами в зависимости от условий приводит к получению гетероциклических продуктов разных типов, содержащих два и более атомов азота. Наличие функционального замещения в молекулах этих гетероциклов определяет их высокую реакционную способность, а введение фармакофорных фрагментов расширяет границы медико-биологических возможностей.

При кипячении кетонов **2** с тиосемикарбазидом в спиртовом растворе в течение 3–5 ч при температуре 75–80°C без активации реагента образуются соответствующие тиокарбазоны **10**, **11** с выходами до 84%, которые выкристаллизовываются из раствора при охлаждении реакционной смеси. При более длительном (12–15 ч) кипячении в изопропиловом спирте в присутствии триэтиламина происходит азациклизация с образованием N-тиокарбамоилпиразолинов **12**, **13** с выходами 45–65%:



В случае фурфурилен(арилен)кетонов **3** препаративно выделить продукты азациклизации не удалось вследствие сильного осмоления реакционных смесей при длительном нагревании.

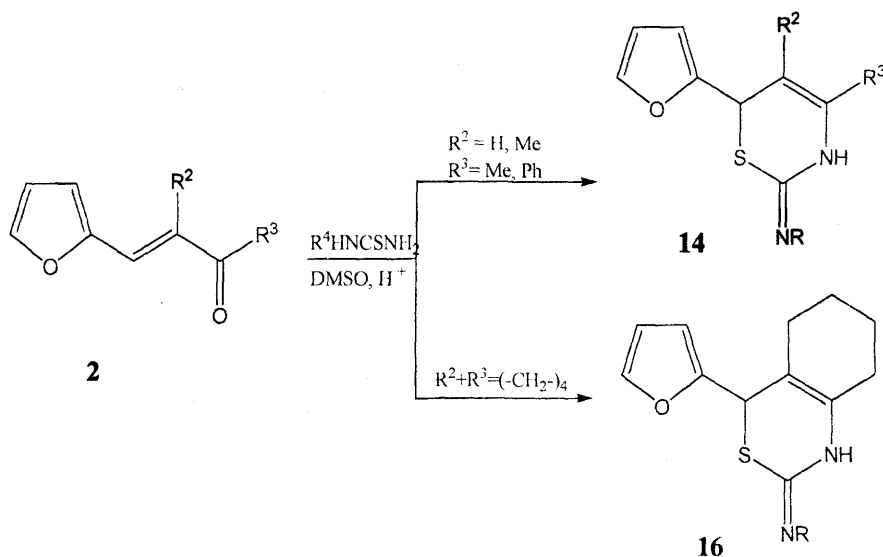
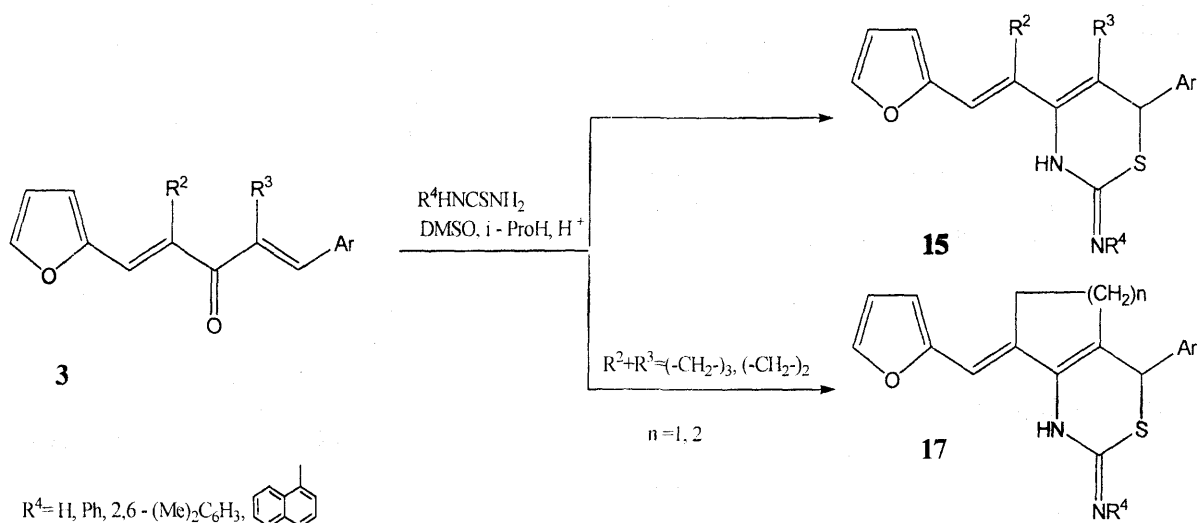
Состав и строение карбазонов **10**, **11** и пиразолинов **12**, **13** подтверждены данными элементного анализа ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-спектроскопии [12]. В спектрах ПМР характеристичными являются сигналы протонов тио-



карбамидного фрагмента, дающие отдельные сигналы для первичной (9.32–10.55 м.д.) и вторичной (1.8–2.0 м.д.) тиамидных групп. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  характерным является сигнал  $\alpha$ -углеродного атома боковой цепи относительно фуранового цикла. В пиразолинах этот атом является насыщенным и дает резонансный сигнал в сильном поле (51.6–53.9 м.д.), тогда как в тиакарбазах  $sp^2$ -гибридизованные  $\alpha, \beta$ -углеродные атомы боковой цепи резонируют в области (115–156 м.д.).

Таким образом, установлено, что циклоконденсация фурфурилиденкетон с тиосемикарбазидами в присутствии органического основания приводит к образованию фурфурилидензамещенных N-карбамоилпиразолинов.

Взаимодействие кетон **2**, **3** с тиакарбазидами в кислых средах осуществляется с участием сернистого нуклеофильного центра [13, 14], что приводит к образованию производных дигидро-1,3-тиазинового ряда с выходами 45–68% для продуктов ациклического строения **14**, **15** и 25–32% для соединений **16**, **17**:



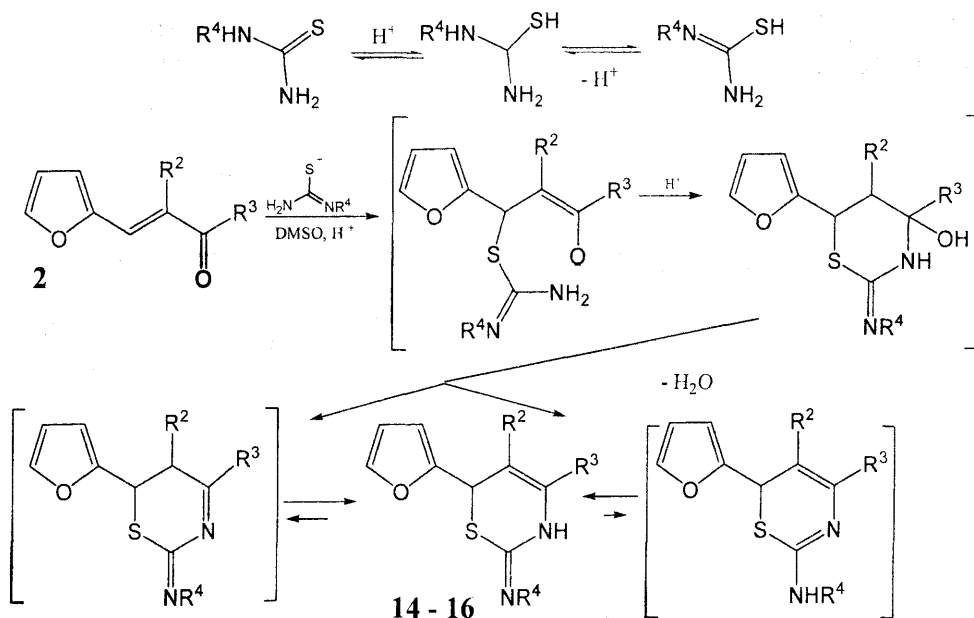
Образование продукта гетероциклизации при взаимодействии с сопряженными субстратами бинуклеофильных реагентов разной природы может протекать по различ-

ным схемам, включающим постадийное или синхронное нуклеофильное взаимодействие азотистого и сернистого нуклеофилов с реакционными центрами субстрата.

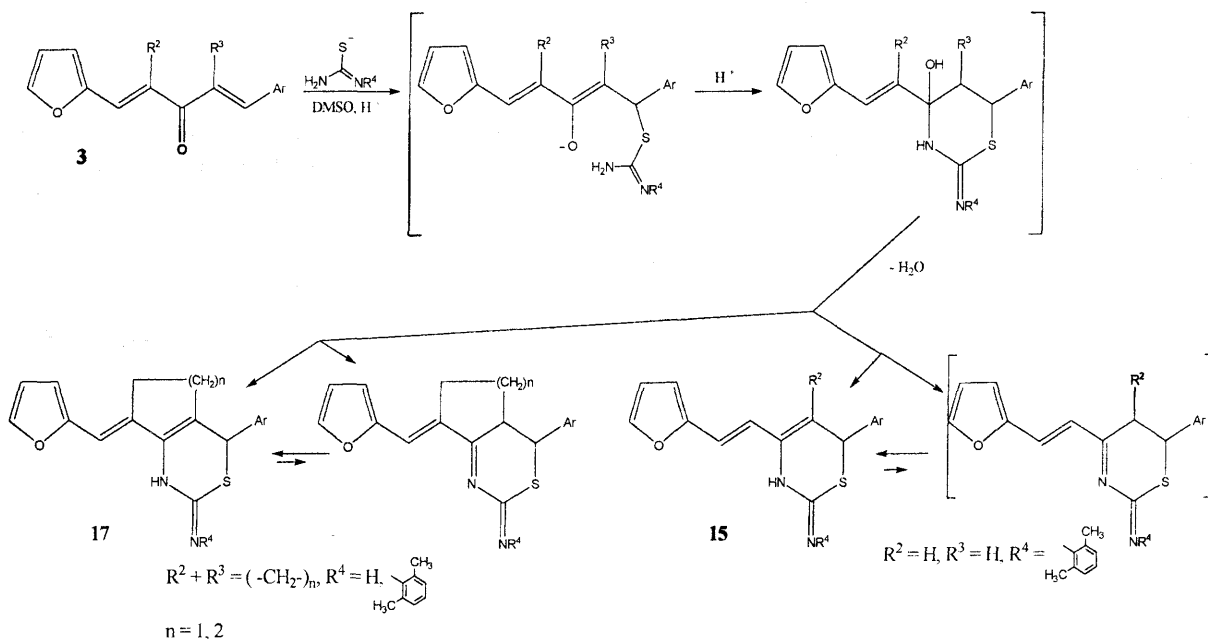


Наиболее вероятным, на наш взгляд, является присоединение тиолят-аниона к сопряженной кратной связи халкона и атака

карбонильного атома углерода азотистым нуклеофильным центром реагента согласно представленным ниже схемам:



Аналогично для дифурфурилен(арилиден)кетонов **3** циклоконденсация может осуществляться по двум направлениям:



Строение гетероциклических продуктов **15–17**, а следовательно, и схема гетероциклизации установлены на основе данных спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ .

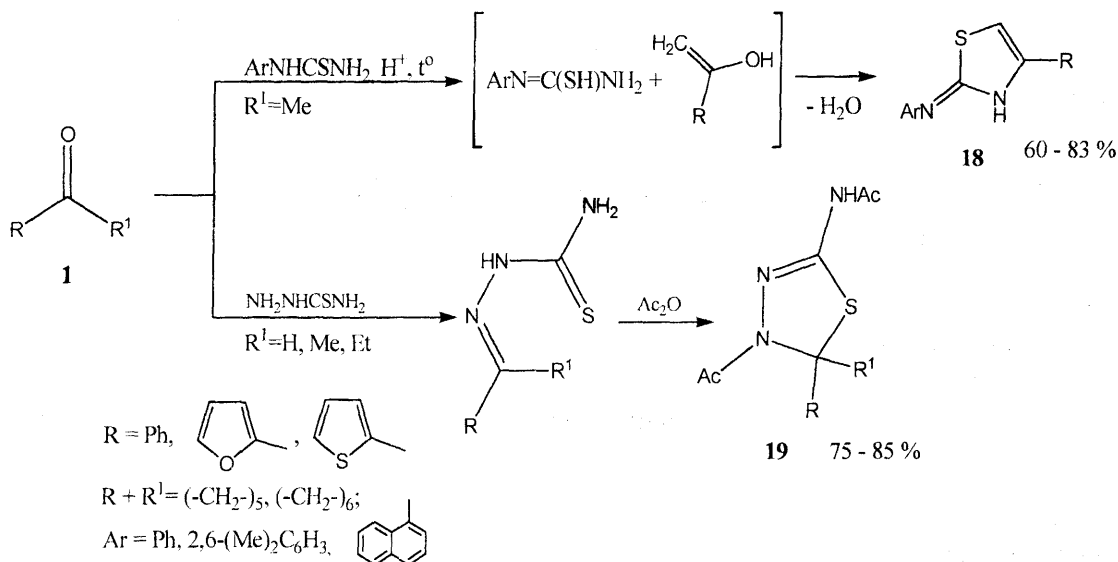
Так, в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-иминодигидротиазинов **14–17** имеются характеристические сигналы  $\text{sp}^3$ -гибридизованных атомов углерода гетерокольца, находящихся в  $\alpha$ -по-



ложении к атому серы в области 35.3–39.2 м.д. Соответствующие сигналы атомов углерода в циклических мочевилах **4**, **5** находятся в интервале 50.3–57.5 м.д. Наличие в спектрах ПМР N-замещенных иминотиазинов сигнала подвижного атома водорода, исчезающего при добавлении D<sub>2</sub>O, в интервале 2.0–2.2 м.д. свидетельствует о преимущественном существовании дигидротиазинов **14–17** в енаминной, а не иминной форме. Наличие двух отдельных сигналов групп NH с химическими сдвигами 9.2, 2.0 м.д. од-

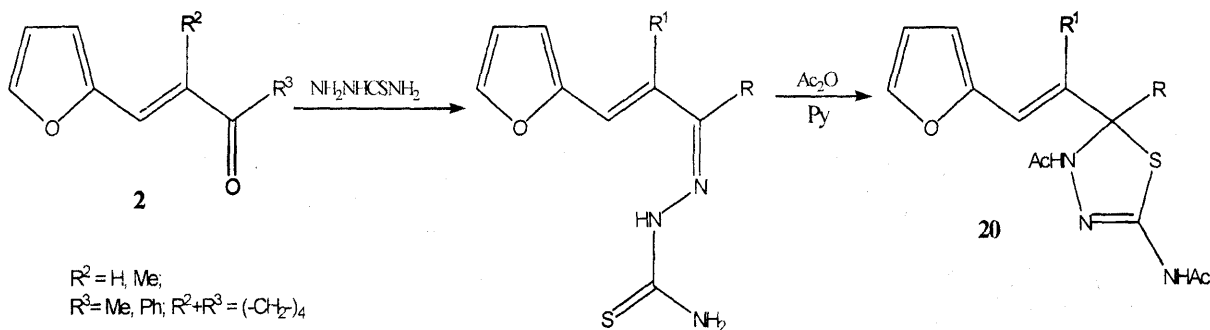
нозначно подтверждает экзоциклический характер иминной связи, что соответствует структурам **14–17**.

Нами изучены реакции циклоконденсации семикарбазонов карбонильных соединений **1** и **2** в кислых средах. Модификация метода [15, 16] позволило расширить препаративные возможности реакции, что привело к увеличению выхода целевых продуктов и получению неизвестных ранее тиапиролинов **18** и тиадиазолинов **19** [17]:



Установлено, что гетероциклизация тиосемикарбазонов  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов фуранового ряда осуществляется с сохране-

нием кратной связи и приводит к образованию 2-фурфуридентиадизолинов **20**:



Состав и структура гетероциклов **18–20** подтверждена данными элементного анализа, ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектроскопии.

Таким образом, показана возможность селективного формирования дигидропиридинового, гексагидрохиназинового, ди-

гидротиазинового, пиразолинового, тиазолинового и тиадиазолинового циклов при взаимодействии карбонильных соединений различных рядов с тиокарбамидами и их производными.



# Библиографический список

1. Klochkova I.N., Semenova N.N. Perhydroazoles and perhydroazoles: Synthesis and Applications (review) // Selected Method for Synthesis and Modification of Heterocycles / Ed. V.G. Kartsev. M.: IBS Press, 2002. V.1. P.189–208.
2. Ключкова И.Н. Химия гидрированных азолов и азинов. Саратов: Научная книга, 2006.
3. Сазонов А.А., Французов А.А., Ключкова И.Н. Новые гетероциклические соединения в качестве химических регуляторов растительного морфогенеза // Вестн. СГАУ. 2005. №2. С.24–26.
4. Ключкова И.Н., Семенова Н.Н., Сазонов А.А. Синтез и биологическая активность функционально замещенных гетероциклических соединений пергидроазиновых и -азоловых рядов // Азотсодержащие гетероциклы и алкалоиды / Под ред. В.Г. Карцева, Г.А. Толстикова. М.: Иридиум-Пресс, 2001. Т.1. С.435–439.
5. Ключкова И.Н., Семенова Н.Н., Сафонова А.А. Поиск потенциальных ингибиторов холинэстеразы среди функционально замещенных пирролидинов и пиперазинов // Хим.-фарм. журн. 1999. №12. С.12–15.
6. Ключкова И.Н. Восстановительное аминирование аминоксофуранов – перспективный метод синтеза гидрированных азолов и азинов // Изв. Сарат. ун-та. Сер. Химия. Биология. Экология. 2005. Т.5, вып.1. С.19–25.
7. Ключкова И.Н., Сазонов А.А. 2-(п-Бромбензиден)-6-фурфуриден-циклогексанон и 4-(п-бромфенил)-8-фурфуриден-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2-(1H)-хиназолинтион // Кислород и серусодержащие гетероциклы / Под ред. В.Г. Карцева. М.: IBS Press, 2003. Т.2. С.288–289.
8. Ключкова И.Н., Сазонов А.А. Реакция оксо- и аминифуранов с (тио)карбамидами // Кислород и серусодержащие гетероциклы / Под ред. В.Г. Карцева. М.: IBS Press, 2003. Т.2. С.107–110.
9. Кривенько А.П., Запара А.Г., Иванников А.В., Ключкова И.Н. Фурфуриденцикланоны в реакциях с гидразинами // ХГС. 2000. №4. С.471–474.
10. Сазонов А.А., Ключкова И.Н. Фурфуриден(арилиден) кетоны в синтезе циклических карбамидов // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: Сб. науч. тр. / Под ред. А.П. Кривенько. Саратов: Научная книга, 2004. С.254–256.
11. Ключкова И.Н., Сазонов А.А. Направленный синтез практически полезных пергидроазолов и -азинов на основе фурановых веществ // Достижения и перспективы химической науки: Материалы XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Казань, 2003. Т.1. С.407.
12. Сазонов А.А. Синтез функционально замещенных гидрированных азинов и азолов на основе фурановых веществ: Дис. ... канд. хим. наук. Саратов, 2005.
13. Ключкова И.Н., Сазонов А.А. Синтез соединений 1,3,5-гексагидротриазинового и 1,3,5-тетрагидротиадиазинового рядов с использованием (тио)карбамидов // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2005. №3. С.106–108.
14. Сазонов А.А., Французов А.А., Ключкова И.Н. О взаимодействии фурфуриденкетонс с тиокарбамидами // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2005. №3. С.127–128.
15. Бакибаев А.А., Яговкин А.Ю., Вострецов С.Н. Методы синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений с использованием мочевины и родственных соединений // Успехи химии. 1998. Т.67, №4. С.333–352.
16. Andreas S., Schmitz E., Sceboth H. 4-Acyl-2-acylamino-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole durch Acylierung von Thiosemicarbazonen // J. Pract. Chem. 1986. Bd.328. S.205–214.
17. Аниськов А.А., Воронов И.И. Синтез соединений тиапиразолинового и тиадиазолинового рядов с использованием тиокарбамидов // Материалы Междунар. конф. студ. и асп. по фундаментальным наукам «Ломоносов-2006». М.: Изд-во Моск. ун-та, 2006. С.128.