

Х. А. Асадов*, Г. Г. Микаилов^а, С. Н. Гусейнова^а,
Р. Н. Бурангулова, Р. Ж. Валиулина, А. М. Магеррамов^а,
Ф. И. Гусейнов

ТИОЦИАНАТОКАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

РЕАКЦИЯ ФОСФОРИЛ- α -ТИОЦИАНАТОАЦЕТАЛЬДЕГИДОВ И ИХ АЦЕТАЛЕЙ С ДИЭТИЛАМИНОМ

Впервые изучены реакции фосфорилированных α -тиоцианатоацетальдегидов и их ацеталей с диэтиламиноом, результатом которых является синтез С-фосфорилированных тиазолидиновых циклов.

Ключевые слова: O,N-ацетали, диэтиламид натрия, диэтиламин, тиазолидины, тиазолин, тиоцианатоацетали, фосфорилированные α -тиоцианатоальдегиды.

Производные тиазола и его гидрированного аналога – тиазолидина – занимают особое место среди биоактивных гетероциклов, содержащих в своем составе как атом азота, так и атом серы. Известно, что многие функциональные производные этих гетероциклов широко используются в медицинской практике как лекарственные препараты, модулирующие процессы иммунитета, противомикробные и противопаразитарные препараты [1].

α -Тиоцианатокарбонильные соединения, в частности тиоцианатокетоны, являются удобными ключевыми реагентами в синтезе тиазольных и тиазолидиновых гетероциклов [2–10]. Использование в качестве исходных субстратов фосфорилированных α -тиоцианатоальдегидов в целях синтеза аналогичных объектов в литературе не описано. Кроме того, введение фармакофорной фосфорильной группы в такие циклы является задачей довольно проблематичной.

Показано, что взаимодействие альдегидов **1**, препаративные методы синтеза которых разработаны нами [11], с диэтиламиноом независимо от количества последнего протекает исключительно по альдегидной группе и приводит к образованию O,N-ацеталей **2** (табл. 1).

Ход реакции контролировали с помощью ЯМР ^1H и ИК спектроскопии. При смешивании реагентов в CCl_4 образуется бесцветный обильный осадок, в спектре ЯМР ^1H которого отсутствует дублет альдегидной группы (9.7–10.0) и появляется сигнал в виде дублета в области 4.55 м. д. ($^3J_{\text{PH}} = 12.5$ Гц), характерный для полуаминального метинового протона. В ИК спектре цвиттер-иона **3** отсутствует полоса поглощения альдегидной группы (1710–1740) и появляется полоса валентных колебаний при 2584 см^{-1} , характерная для аммонийных групп.

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)*	Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д. ($85\% \text{H}_3\text{PO}_4$)
2a	1290 (P=O); 1685 (C=O); 1700 (C=O); 2140 (SCN); 2580 (^1NH); 3310 (OH)	1.2 (15H, м, 5CH ₃); 2.8 (2H, к, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, CH ₂); 3.3 (2H, к, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, CH ₂); 3.8–4.2 (6H, м, 3OCH ₂); 4.55 (1H, д, $^3J_{\text{PH}} = 12.5$, CH–O); 9.80 (1H, уш. с, OH)	16.83
2b	1290 (P=O); 1590–1595 (Ph); 1679 (C=O); 2153 (SCN); 2584 (^1NH); 3391 (OH)	1.15 (12H, м, 4CH ₃); 2.6 (2H, к, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, CH ₂); 3.2 (2H, к, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, CH ₂); 3.8–4.2 (4H, м, 2OCH ₂); 4.55 (1H, д, $^3J_{\text{PH}} = 12.5$, CHO); 7.20 (3H, м, C ₆ H ₅); 7.7 (2H, м, C ₆ H ₅); 9.6 (1H, уш. с, OH)	17.55
4a	1267 (P=O); 1685 (C=O); 1710 (C=O); 2979 (NH)	1.20 (15H, м, 5CH ₃); 2.7 (2H, к, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, CH ₂); 3.3 (2H, к, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, CH ₂); 3.8–4.30 (6H, м, 3OCH ₂); 5.10–5.20 (1H, д, $^3J_{\text{PH}} = 12.5$, $^3J_{\text{HH}} = 15$, CH–O); 8.0 (1H, с, NH)	16.79, 17.35
4b	1264 (P=O); 1679 (C=O); 1590–1598 (Ph); 2981 (NH)	1.30 (12H, м, 4CH ₃); 2.8 (2H, к, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, CH ₂); 3.35 (2H, к, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, CH ₂); 3.80–4.00 (4H, м, 2OCH ₂); 5.00–5.2 (1H, д, $^3J_{\text{PH}} = 12.5$, $^3J_{\text{HH}} = 15$, CH–O); 7.35 (3H, м, C ₆ H ₅); 7.6 (2H, м, C ₆ H ₅); 8.00 (1H, уш. с, NH)	16.83, 17.55
6a	1095 (C–O–C); 1640 (C=N); 1230 (P=O); 1630 (C=O); 2870 (=NH)	1.2 (21H, м, 7CH ₃); 2.85 (2H, к, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, CH ₂); 3.3 (2H, к, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, CH ₂); 3.8–4.3 (10H, м, 5OCH ₂); 5.15 (1H, д, $^3J_{\text{PH}} = 2.5$, CH–O); 7.7 (1H, уш. с, NH)	16.78
6b	1090 (C–O–C); 1635 (C=N); 1232 (P=O); 1650 (C=O); 2870 (=NH)	1.2 (18H, м, 6CH ₃); 3.0 (2H, к, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, CH ₂); 3.5 (2H, к, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, CH ₂); 3.9–4.4 (8H, м, 4OCH ₂); 5.25 (1H, д, $^3J_{\text{PH}} = 2.5$, CHO); 7.30 (3H, м, C ₆ H ₅); 7.65 (1H, уш. с, NH); 7.95 (3H, м, C ₆ H ₅)	16.89
7a	1150 (C–O–C); 1267 (P=O); 1635 (C=N); 1680 (C=O)	1.15 (18H, м, 6CH ₃); 3.3 (4H, м, 2CH ₂); 3.7–4.3 (8H, м, 4OCH ₂); 5.1 (1H, с, CH–NEt ₂)	19.74
7b	1150 (C–O–C); 1262 (P=O); 1590–1595 (Ph); 1635 (C=N)	0.85 (6H, м, 2CH ₃); 1.05 (3H, м, CH ₃); 1.20 (6H, м, 2CH ₃); 3.45 (4H, м, 2CH ₂); 3.68 (2H, м, OCH ₂); 3.8 (4H, м, 1.5OCH ₂); 5.07 (1H, с, CH–NEt ₂); 7.35 (3H, м, C ₆ H ₅); 7.7 (2H, м, C ₆ H ₅)	16.04, 17.54

* Спектры ЯМР ^1H снимали в C₆D₆ (соединения **2a, b** и **7a, b**) и ацетоне-d₆ (соединения **4a, b** и **6a, b**).

Установлено, что при кипячении соединения **2** в толуоле происходит внутримолекулярная гетероциклизация с образованием С-фосфорилированного тиазолидина **4**. Гетероцикл **4** представляет собой масло желтого цвета, хорошо растворяющееся во многих органических растворителях. Процесс гетероциклизации полуаминалей **2** протекает с участием группы ОН и тиоцианатного фрагмента. Реакция завершается за 10 ч при 105–110 °С.

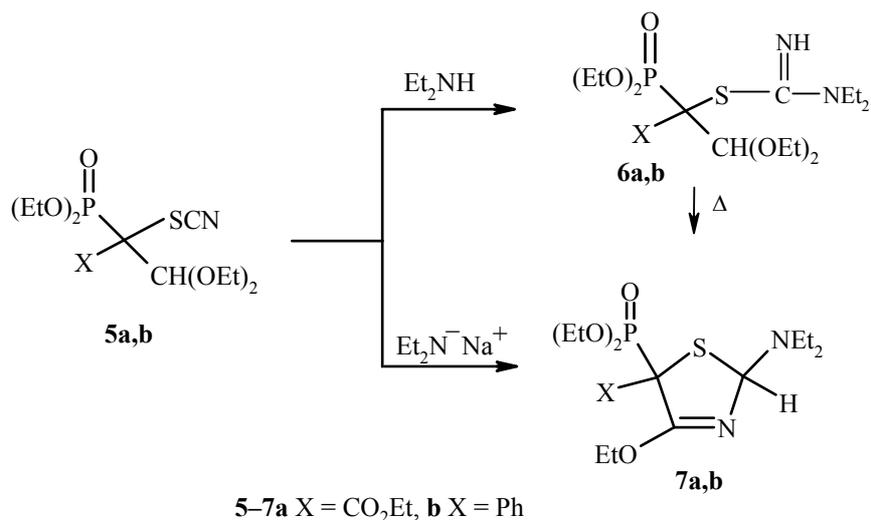
Сопоставление ИК спектров (табл. 2) соединений **2** и **4** показывает, что полоса поглощения при 2584 ($^+\text{NHEt}_2$) исчезает, при этом появляется интенсивная полоса валентных колебаний вторичной аминогруппы при 2981, а также полоса при 1679 см^{-1} , характеризующая группу $\text{C}_{(2)}=\text{O}$. Деформационные колебания фосфорильной группы в гетероциклах **4** по сравнению с О, N-ацеталами **2** смещаются от 1290 до 1264 см^{-1} . Отсутствие полосы группы SCN при 2130–2160 см^{-1} свидетельствует о вовлечении данного фрагмента молекулы в циклизацию.

В спектре ЯМР ^1H (табл. 2) соединений **4** сигнал метинового протона регистрируется в виде дублета дублетов при 5.0–5.2 с $^3J_{\text{PH}} = 12.5$ и $^3J_{\text{HH}} = 15$ Гц, а сигнал вторичной аминогруппы в виде синглета – при 8.0 м. д. Такое сильное смещение положения резонансного сигнала метинового протона в область слабых полей (от 4.55 до 5.0–5.2 м. д.) свидетельствует о протекании внутримолекулярной гетероциклизации. Присутствие в спектре ЯМР ^{31}P соединений **4** двух резонансных сигналов атома фосфора доказывает образование смеси диастереомеров (табл. 2).

Полученные данные о взаимодействии фосфорилированных α -тиоцианатоальдегидов **1** с диэтиламином являются достаточно интересными, так как анализ литературы показал, что аналогичные реакции моногалоген- и дигалогенуксусных аналогов альдегидов **1** со вторичными аминами при комнатной температуре протекают по схеме галоформного распада с разрывом связи С–СНО альдегида и соответствующего формилированного амина [12, 13]. Это, видимо, связано с тем, что в случае галогенкарбонильных аналогов стабильность продукта присоединения амина к альдегидной группе – цвиттер-иона – возрастает за счет повышения устойчивости аммонийного фрагмента. В этом случае разрыв ослабленной связи $\text{C}(\text{Hal})\text{--C}$ становится более выгодным и протекает быстрее, чем разрыв связи N--H . В случае замены галогена на менее электроноакцепторный тиоцианатофрагмент галоформного распада не наблюдается.

При взаимодействии ацеталей **5**, полученных при обработке альдегидов **1** триэтилортоформиатом в кислой среде [14], с диэтиламином направление реакции изменяется – аминогруппа присоединяется по сильно поляризованной связи $\text{C}\equiv\text{N}$ с образованием фосфорилированных производных тиомочевин **6**, которые при кипячении в ксилоле превращаются в тиазолины **7**. Тиоцианатоацетали **5** циклизуются в гетероциклы **7** также под действием диэтиламида натрия.

Полученные соединения **6** представляют собой полукристаллические масла, а соединения **7** – кристаллические вещества (табл. 1).



В ИК спектрах соединений **6**, **7** наблюдаются интенсивные полосы поглощения колебаний групп C–O–C (1150), C=N (1635), C=O (1680 см⁻¹). Валентные колебания группы P=O проявляются в виде слабых сигналов (при 1232 для соединений **6** и 1262 см⁻¹ для соединений **7**), полоса поглощения группы =NH соединений **6** наблюдается в области 2870 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H (ацетон-d₆) соединений **6** присутствует дублет (³J_{PH} = 2.5 Гц) ~5.25 м. д., относящийся к протону ацетального фрагмента. Низкое значение КССВ для протона группы СН–О может быть связано с влиянием стерических факторов на величину двугранного угла. Резонансный сигнал протона иминогруппы характеризуется уширенным синглетом при 7.7 м. д. Соединения **7**, кроме характерных сигналов этильных и этоксильных групп, имеют синглет в области 5.07 м. д., соответствующий протону Н-2. Отсутствие синглета протона иминогруппы при 7.7 м. д. и интегральные интенсивности сигналов протонов фрагмента EtO подтверждают протекание циклизации соединения **6** с участием групп =NH и EtO (с отщеплением EtOH). Отнесение всех остальных сигналов приведено в табл. 2. Спектр ЯМР ³¹P характеризуется резонансными сигналами атомов фосфора от двух диастереомеров при 16.04 и 17.54 м. д. Следует отметить, что физико-химические характеристики соединений **7**, полученных двумя путями, идентичны.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры суспензий образцов в вазелиновом масле или таблетках KBr получены на спектрометре UR-20, спектры ЯМР ¹H – на спектрометре Tesla BW-567 (200 МГц, ГМДС) и Bruker MSL-600 (600 МГц, ГМДС), спектры ЯМР ³¹P – на спектрометре Bruker MSL-400 (162 МГц, 85% Н₃РO₄).

Диэтиловый эфир 2-гидрокси-2-диэтиламино-1-фенил-1-тиоцианатофос-

фоновой кислоты (2b). К раствору 3.13 г (0.01 моль) тиоцианатоальдегида **1b** в 15 мл абсолютного CCl_4 при перемешивании добавляют 10% избыток 0.8 г (0.011 моль) диэтиламина в 5 мл CCl_4 . Реакционную смесь перемешивают 5 ч при комнатной температуре. Образовавшийся бесцветный обильный осадок, отфильтровывают, промывают охлажденным эфиром и получают 2.39 г кристаллов белого цвета.

Диэтиловый эфир 2-гидрокси-2-диэтиламино-1-этоксикарбонил-1-тиоцианатофосфоновой кислоты (2a) получают аналогично.

4-Диэтиламино-5-диэтоксифосфорил-2-оксо-5-фенил-4,5-тиазолидин (4b). Раствор 3.86 г (0.01 моль) соединения **2b** в 15 мл толуола кипятят 10 ч. Растворитель удаляют и выделяют 2.78 г гетероцикла **4b** в виде масла.

4-Диэтиламино-5-диэтоксифосфорил-2-оксо-5-этоксикарбонил-4,5-тиазолидин (4a) получают аналогично.

Диэтилацеталь 2-диэтоксифосфорил-2-фенил-2-(1-имино-1-диэтиламино-метил)тиоацетальдегида (6b). Раствор 3.87 г (0.01 моль) тиоцианато-ацетала **5b** и 0.8 г (0.011 моль, 10% избыток) диэтиламина в 30 мл абсолютного бензола кипятят 8 ч. После удаления растворителя выделяют 3.96 г соединения **6b** в виде полукристаллического масла бордового цвета.

Диэтилацеталь 2-диэтоксифосфорил-2-этоксикарбонил-2-(1-имино-1-диэтиламинометил)тиоацетальдегида (6a) получают аналогично.

2-Диэтиламино-2Н,5Н-5-диэтоксифосфорил-5-фенил-4-этокси-1,3-тиазолин (7b). Раствор 4.602 г (0.01 моль) ацетала **6b** в 10 мл абсолютного диаксана кипятят 8 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, к полученному маслу добавляют 10 мл петролейного эфира и бензола (1:1). Выпавшие кристаллы (2.82 г) отфильтровывают, перекристаллизовывают из ацетонитрила и сушат.

2-Диэтиламино-2Н,5Н-5-диэтоксифосфорил-5-этоксикарбонил-4-этокси-1,3-тиазолин (7a) получают аналогично.

Синтез тиазолинов 7 реакцией ацеталей 5 с диэтиламидом натрия. К 0.23 г (0.01 моль) металлического натрия в 5 мл абсолютного бензола прибавляют по каплям 0.73 г диэтиламина в 5 мл бензола. Реакционную массу перемешивают при 70–80 °С до полного растворения натрия. К полученной соли прибавляют по каплям раствор 0.01 моль соответствующего ацетала **5** и кипятят 10 ч. После удаления растворителя полученное масло растворяют в эфире, выпавшие кристаллы отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из ацетонитрила или смеси спирт–вода, 1:1. Выходы гетероциклов **7a** и **7b** приведены в табл. 1.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 07-03-00316-а) и гранта Президента РФ (МК-4043.2007.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Картя Молдовеняскэ, Кишинев, 1989, т. 2, 528 с.
2. D. Fajkusova, P. Pazdera, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **180**, 1683 (2005).
3. П. И. Ягодинец, *ЖОХ*, **68**, 1312 (1998).
4. G. M. Sharma, H. S. Sachdev, N. K. Ralhan, H. Singh, G. S. Sandhu, K. Gandhi, K. S. Narang, *Tetrahedron*, **15**, 53 (1961).
5. S. M. Sandhi, N. K. Ralhan, *Indian J. Chem.*, **15B**, 697 (1977).
6. R. A. Mathes, J. T. Gregory, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3867 (1952).

7. M. I. Logoja, K. Nauwelaerts, C. Bal-Mahieu, M. Pasqualini, C. Bailly, P. Herdewijn, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **69**, 1491 (2004).
8. T. Zimmermann, G. W. Fischer, J. Teller, H. Dehne, B. Olk, *J. Prakt. Chem.*, **331**, 843 (1989).
9. H. K. Gakhar, S. Bharadwaj, A. Jain, *J. Indian Chem. Soc.*, **58**, 1017 (1981).
10. J. Teller, H. Dehne, T. Zimmermann, *J. Prakt. Chem.*, **332**, 543 (1990).
11. Ф. И. Гусейнов, Х. А. Асадов, Р. Н. Бурангулова, *ЖОрХ*, **38**, 1267 (2002).
12. Ф. И. Гусейнов, Г. Ю. Климентова, В. В. Москва, *ЖОрХ*, **4**, 496 (1994).
13. В. М. Исмаилов, В. В. Москва, Ф. И. Гусейнов, Т. В. Зыкова, И. С. Садыков, *ЖОХ*, **56**, 2005 (1986).
14. Х. А. Асадов, Дис. канд. хим. наук, Казань, 2001, 148 с.

Казанский государственный технологический
университет, Казань 420015, Россия
e-mail: esedoglu@mail.ru

Поступило 06.11.2007

^aБакинский государственный университет,
Баку AZ-1148, Азербайджан
e-mail: mikail 05@mail.ru
