

Д. Д. Некрасов

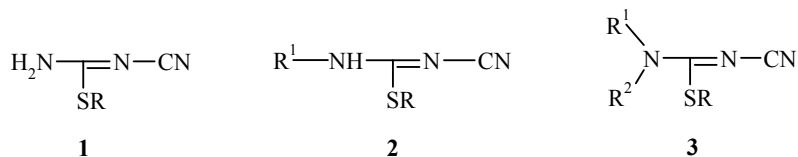
СИНТЕЗ АЗОЛОВ И АЗИНОВ  
И ИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
НА ОСНОВЕ N-ЦИАНО-S-АЛКИЛИЗОТИОМОЧЕВИН

(ОБЗОР)

Рассмотрены методы получения N-циано-S-алкилизотиомочевин и их использование в синтезе азгетероциклических соединений.

**Ключевые слова:** азины, азолы, N-цианоизотиомочевины, биологическая активность.

N-Цианоизотиомочевина **1**, ее N<sup>1</sup>-моно- (**2**) и N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-дипроизводные **3** нашли широкое применение в гетероциклическом синтезе. Это связано с наличием в молекуле этих соединений циано-, имино-, amino- и меркапто- групп, способных вступать в реакции циклизации с различными электрофильными, нуклеофильными и диенофильными реагентами.

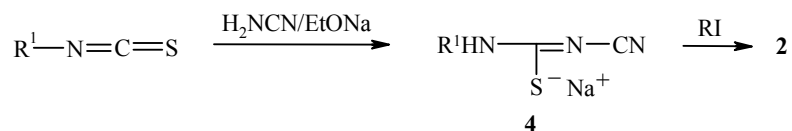


Благодаря наличию в соединениях **1–3** структурного фрагмента =N–CN они имеют сходство по химическим свойствам с N-цианоиминами [1]. Однако дополнительное присутствие аминогруппы и легко уходящего алкилтиолятного фрагмента значительно расширяет их синтетические возможности. Нередко изотиомочевины **1–3** выступают в синтезах в качестве промежуточных соединений, поэтому авторами не всегда постулируется их образование.

Ранее использование цианизотиомочевин **1–3** для получения гетероциклических соединений в обобщенном виде не рассматривалось.

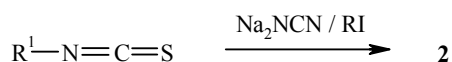
### 1. Получение N-циано-S-алкилизотиомочевины

Первые N-цианоизотиомочевины описаны в 1904 г. Они были получены взаимодействием натриевых солей N-цианоизотиомочевин **4** с алкилиодидами [2]. Соли **4** синтезируют реакцией изотиоцианатов с цианамидом в присутствии этилата натрия [3].



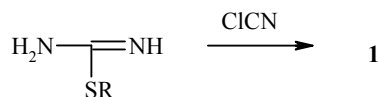
R = Me, Et, Pr, PhCH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = Me, Et, All, Ph

Иногда цианоизотиомочевины **2** получают сразу при непосредственном взаимодействии изотиоцианата, цианамид натрия и йодистого алкила в безводном спирте [4]. При этой модификации метода стадия получения соли изотиомочевины исключается, тем не менее, выходы конечных продуктов снижаются.



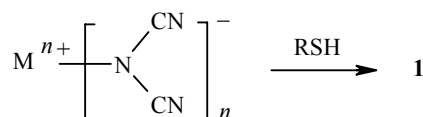
R = Me, Et, Pr, PhCH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = Me, Et, All, Ph

Цианизотиомочевины **1** образуются с препаративными выходами при обработке гидрохлоридов S-алкилизотиомочевин хлорцианом в присутствии триэтиламина [5].



R = Me, Et, Pr

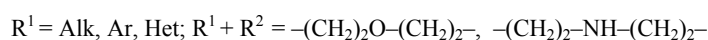
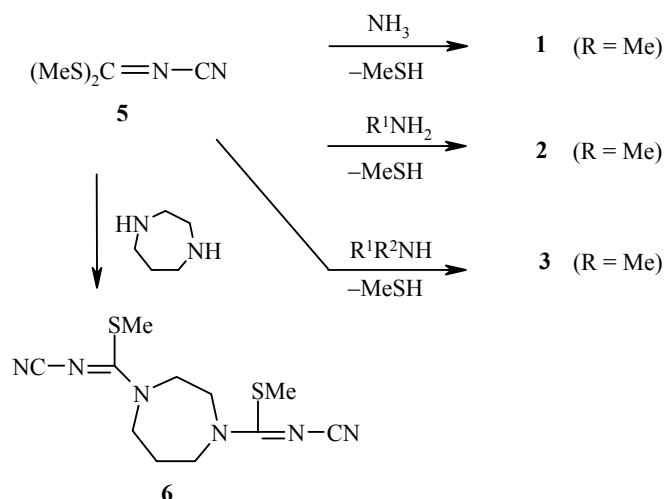
Аналогичные N-цианоизотиомочевины **1** можно получать взаимодействием металлических производных дицианамидов с меркаптанами при 50–70 °С в течение 15 ч в автоклаве [6].



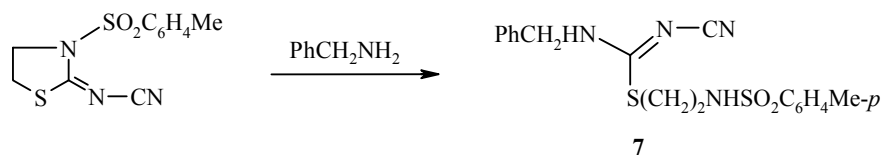
R = Me, Et, Pr; M = Na, Zn; n = 1, 2

Наибольшее применение нашел метод получения N-цианоизотиомочевины **1**, основанный на реакции S,S'-диметил-N-цианимидодитиоата (**5**) с аммиаком [7].

Использование в этой реакции разнообразных моно- или диалкиламинов позволяет получать соответствующие изотиомочевины **2**, **3** с хорошими выходами [8–10]. Реакция с алифатическими аминами идет при комнатной температуре, а с ароматическими – при нагревании в спирте. 1,4-Диазациклогептан с соединением **5** образует соответствующую диизотиомочевину **6** [9].



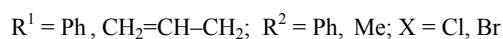
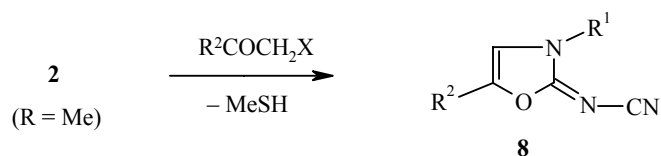
Запатентован способ получения N-цианоизотиомочевины **7**, основанный на раскрытии бензиламином 3-тозил-2-цианоиминотиазолидина. Процесс протекает в течение 5 ч при кипячении реагентов. Выход продуктов составляет 86% [11].



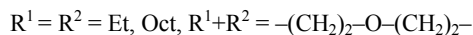
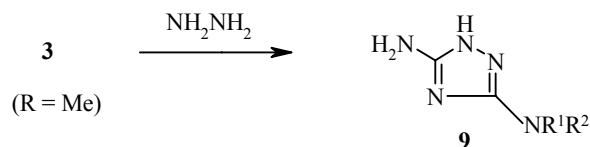
Производные 2-цианимнотиазолидина можно рассматривать как циклические аналоги N-циано-S-алкилизотиомочевин. Их синтезу и применению посвящен отдельный обзор [12], поэтому мы на них останавливаться подробно не будем.

## 2. Синтез азолов

N-Циано-S-метилизотиомочевины **2** реагируют с ω-бромацетофеноном или хлорацетоном с образованием производных 2-цианимино-3H-оксазола **8** с выходом 15–58% [13].

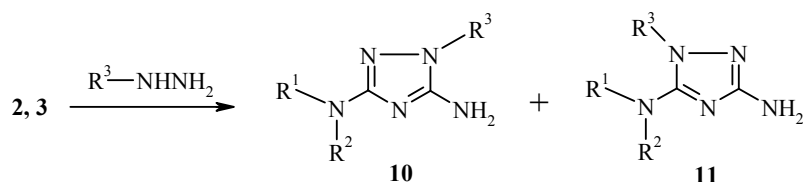


N-Цианоизотиомочевины **3** с гидразином образуют 3-аминозамещенные 5-амино-1,2,4-триазолы **9** [14].



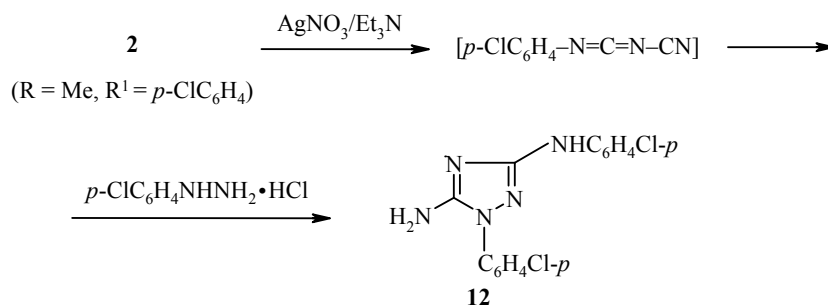
N-Цианоизотиомочевины **2** ( $\text{R} = \text{EtCO}_2\text{CH}_2$  и  $\text{R}^1 = (5\text{-хлорпиримидин-2-ил)гидроксизтил}$ ) реагируют аналогично с образованием соответствующих триазолов **9** [14, 15].

С алкилгидразинами цианоизотиомочевины **2**, **3** образуют изомерные триазолы **10**, **11** [16–18].

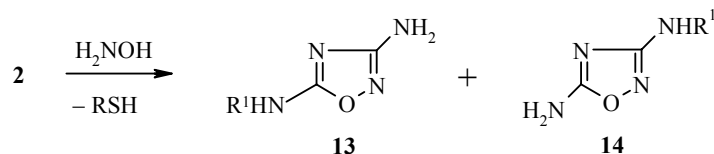


Образование триазола **10** или **11** зависит от заместителей как в изотиомочевинах **2**, **3**, так и гидразинах. Вариацией заместителей в реагентах можно менять направление реакции в сторону того или иного триазола.

Взаимодействием изотиомочевины **2** с нитратом серебра в присутствии триэтиламина в ДМФА за 2 ч получают *n*-хлорфенилдиазоцианид, который без выделения нагревают с гидрохлоридом *n*-хлорфенилгидразина с образованием триазола **12** [19].



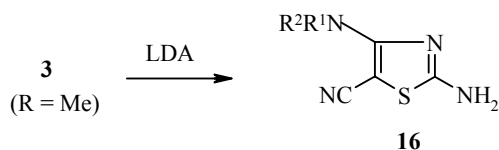
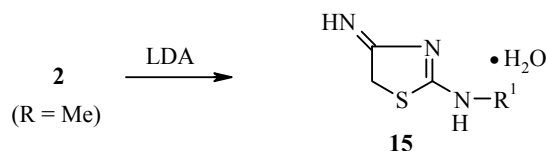
Реакция N-циано-S-алкилизотиомочевин **2** с гидроксиламином приводит к смеси изомерных 3,5-диамино-1,2,4-оксадиазолов **13**, **14**. Образование того или иного изомера зависит от электронного влияния заместителей в изотиомочевине [14, 20].



Оксадиазол **13** ( $\text{R}^1 = [3\text{-}(3\text{-пиперидинометилфенокси)пропил}]$ ) обладает

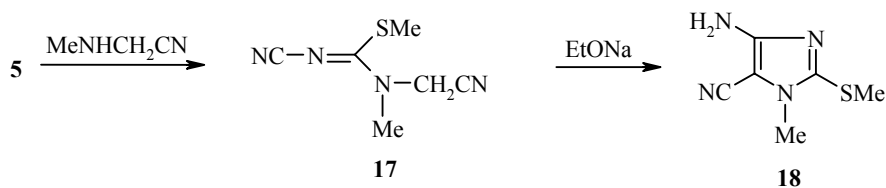
противоязвенной активностью, превосходящей медицинский препарат циметидин [21].

При обработке N-цианоизотиомочевин **2** ( $R^1 = \text{Ph}$ , *c*-Hex) диизопропил-амидом лития (ТГФ, 30 °С, 20 мин, в атмосфере азота) образуются 4-имино-4,5-дигидротиазолы **15**. Аналогично из соединений **3** ( $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{морфолино}$ , пиперидино) получены 2-амино-5-цианотиазолы **16** [22].

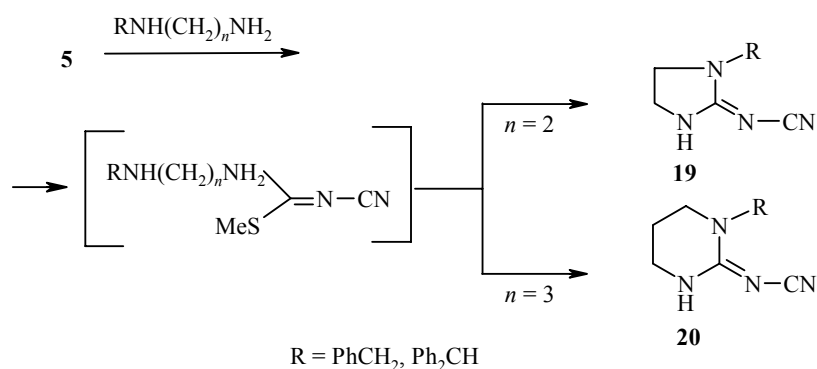


LDA – диизопропиламид лития

N-Цианимидодитиокарбонат **5** с метиламиноацетонитрилом образует изотиомочевину **17**, которая под действием этилата натрия циклизуется в 4-амино-1-метил-2-метилтио-5-цианоимидазол **18** [23].

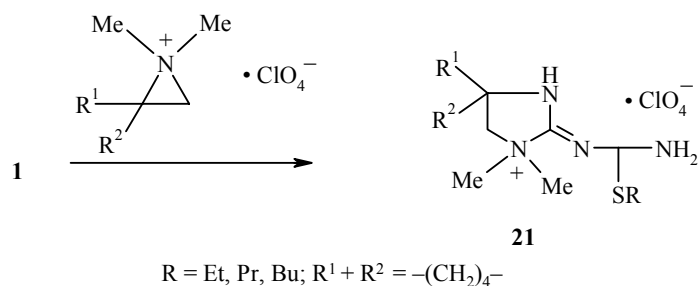


В случае алифатических диаминов данная реакция не останавливается на стадии образования промежуточных изотиомочевин, так как далее аминолизу подвергается вторая метилтиогруппа, что приводит с хорошими выходами к производным 2-цианоиминоимидазолидина **19** или 2-цианоимино-1,3-дiazина **20** [24].

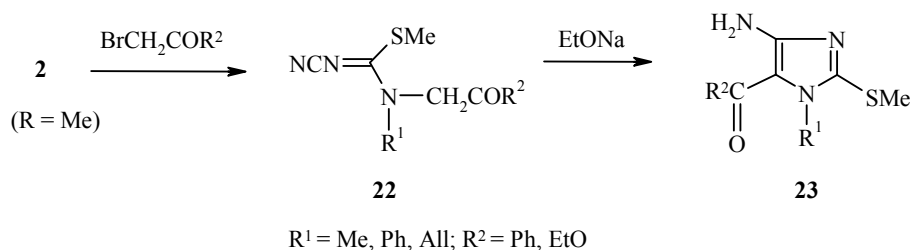


Кипячением N-циано-S-алкилизотиомочевин **1** с перхлоратом 1,1-диметил-2,2-пентаметиленазиридиния в диоксане в течение 3–5 ч получают

перхлорат 1,1-диметил-2-изотиоуреидо-5,5-пентаметиленимидазолия (21) [25]

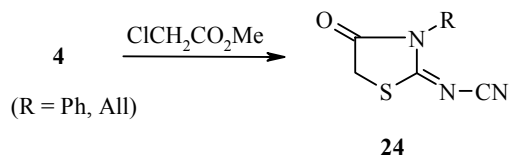


Алкилированием изотиомочевин **2** эфирами бромуксусной кислоты и фенацилбромидом в ДМФА в присутствии карбоната калия в течение 30–60 мин при 60–80 °С получены изотиомочевины **22**, которые при обработке в течение 15–20 мин раствором этилата натрия при 20 °С циклизируются по Торпу в 4-аминоимидазолы **23** [26].

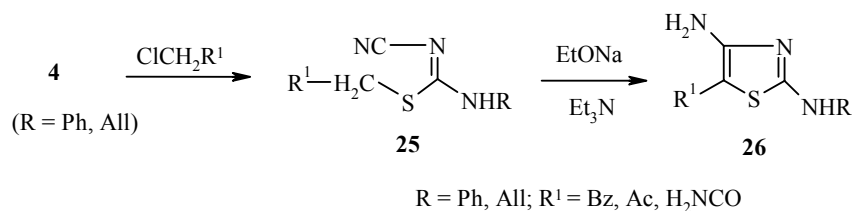


В некоторых случаях, вследствие трудности выделения соединений **22**, их циклизируют этилатом натрия *in situ* при 60–90 °С.

Обработка натриевой соли N-цианоизотиомочевины **4** метиловым эфиром хлоруксусной кислоты при 30–60 °С в течение 1 (R = Ph) и 24 ч (R = All) приводит с хорошими выходами к производным 2-цианимино-4-тиазолидинона **24** [27].

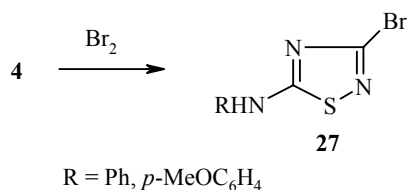


Алкилирование этой соли хлорацетоном или хлорацетамидом дает устойчивые N-цианоизотиомочевины **25**, которые циклизируются в присутствии этилата натрия или триэтиламина в 4-аминотиазолы **26**.



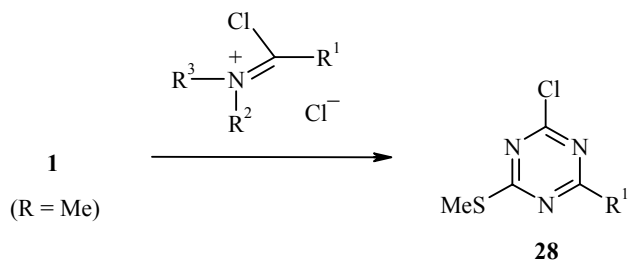
С хлорацетофеноном циклизация протекает самопроизвольно [27].

Бромированием натриевой соли N-цианоизотиомочевины **4** в этилацетате (2 ч, 20 °С) получают с препаративными выходами 5-ариламино-3-бром-1,2,4-тиадиазолы **27** [28].



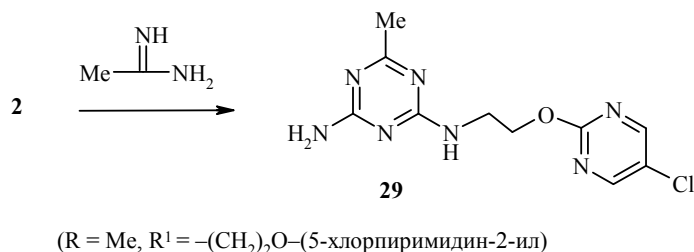
### 3. Синтез азинов

N-Цианоизотиомочевины **1** с солями хлорметиленимина образуют производные 1,3,5-триазина **28** [29]. Реакцию проводят при кипячении в ацетонитриле в течение 1 ч. Выходы составляют 62–85%.



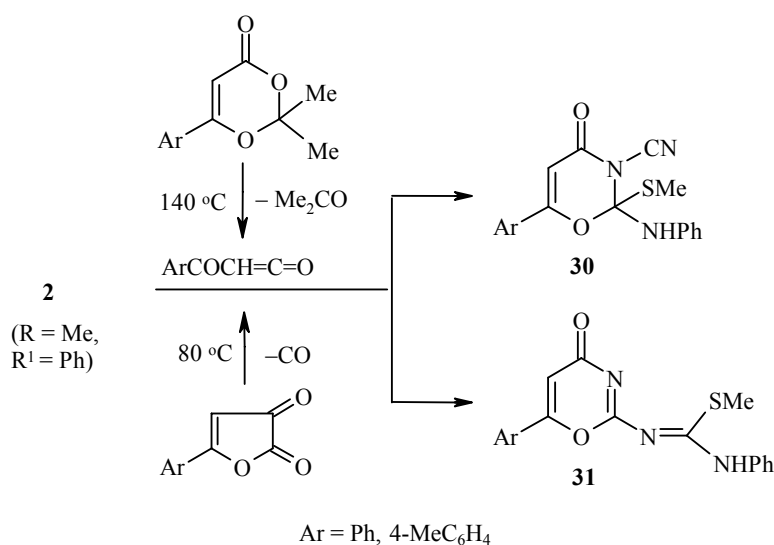
$\text{R}^1 = \text{H, Me, ClCH}_2, \text{Ph, } 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-фурил}; \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}; \text{R}^2 + \text{R}^3 = -(\text{CH}_2)_4-$

N-Циано-S-метил-N'-[2-(5-хлорпиримидин-2-ил)]гидроксиэтилизоиомочевина **2** при кипячении в спирте с ацетамидином легко циклизуется в замещенный триазин **29** [15].

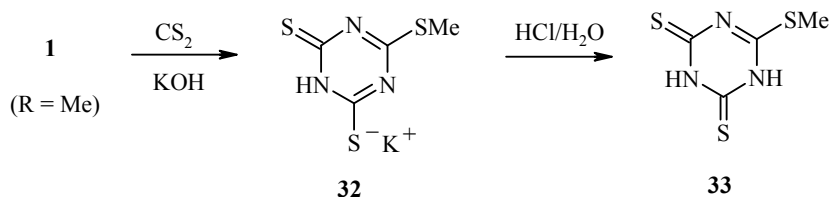


Подобная изотиомочевина **2** [R = Me, R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S-(N-метил-2-имидазолилметил)] используется в синтезе противогистаминных средств [30], а производное с R<sup>1</sup> = 3-гидрокси-2,2-диметил-6-циано-3,4-дигидро-2H-бензпиран-4-ил проявляет вазорелаксантную активность [31].

N-Циано-N'-фенил-S-метилизотиомочевина **2** в реакции с ароилкетенами выполняет роль диенофила. С "горячими" ароилкетенами, генерируемыми при термоллизе 6-арил-2,2-диметил-1,3-диоксин-4-онов, реакция протекает по связи C=N реагента, а ароилкетены, образующиеся при более низкой температуре из 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов, реагируют с участием цианогруппы. В первом случае из реакционной смеси выделены 2,3-дигидро-1,3-оксазин-4-оны **30** [32], во втором – 1,3-оксазин-4-оны **31** [33]. Различие в реакционной способности изотиомочевины **2**, по-видимому, связано с различной температурой образования ароилкетенов.

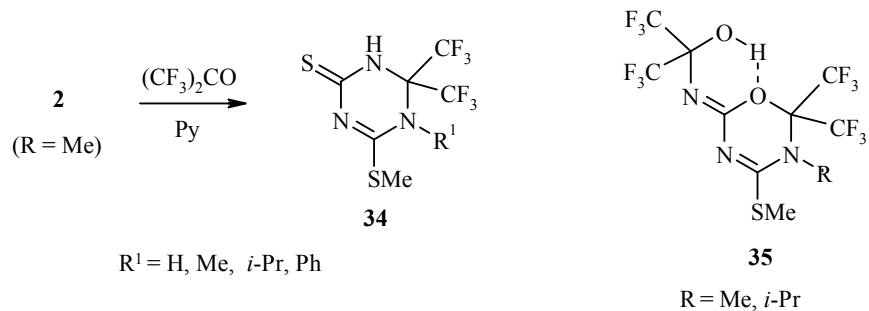


Реакцией цианизотиомочевины **1** с сероуглеродом в спирте в присутствии KOH получают соль **32**, которая при обработке соляной кислотой превращается в 2-метилтио-3H,5H-1,3,5-триазин-4,6-дитион (**33**) [34].

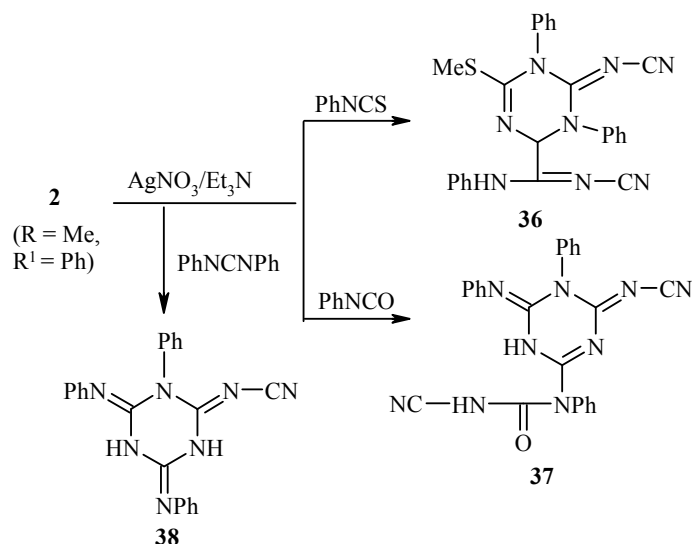


Взаимодействием цианизотиомочевины **2** с эквивалентным количеством фторацетона в абсолютном ТГФ в присутствии пиридина получают 2,2-бис(трифторметил)-4-метилтио-1H-1,3,5-триазин-6-тионы **34** [34]. С избытком фторацетона в этой реакции образуются неустойчивые аддукты **35**, которые при нагревании до 50–70 °С превращаются в соединения **34**.



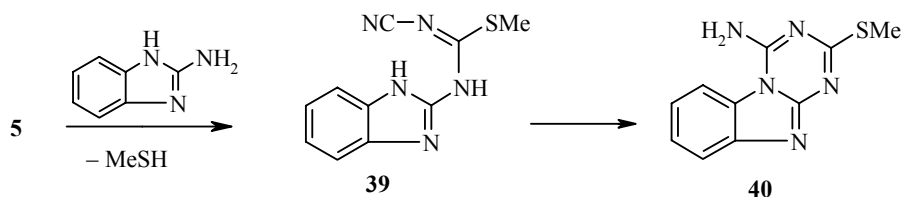


При взаимодействии N-фенил-S-метилизотиомочевины **2** с фенилизотиоцианатом, фенилизотиоцианатом и дифенилкарбодиимидом в ацетонитриле в присутствии нитрата серебра и триэтиламина образуются триазины **36–38**. Их выходы составляют 48–68% [35].



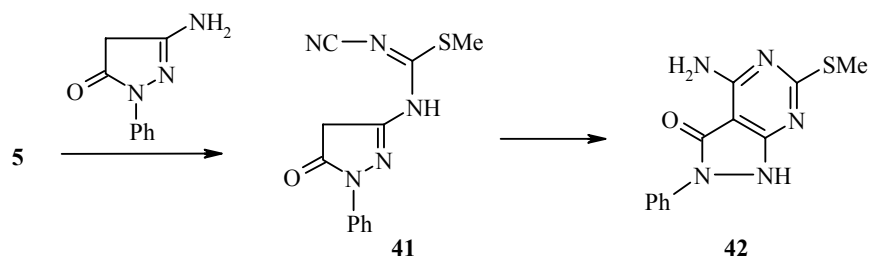
#### 4. Синтез конденсированных азотсодержащих систем

N-Цианимидодитиокарбонат **5** реагирует с 2-аминобензимидазолом с промежуточным образованием соответствующей N-цианоизотиомочевины **39**, которая в условиях реакции отщепляет метилмеркаптан и циклизуется с хорошим выходом в пиримидобензимидазол **40** [9].

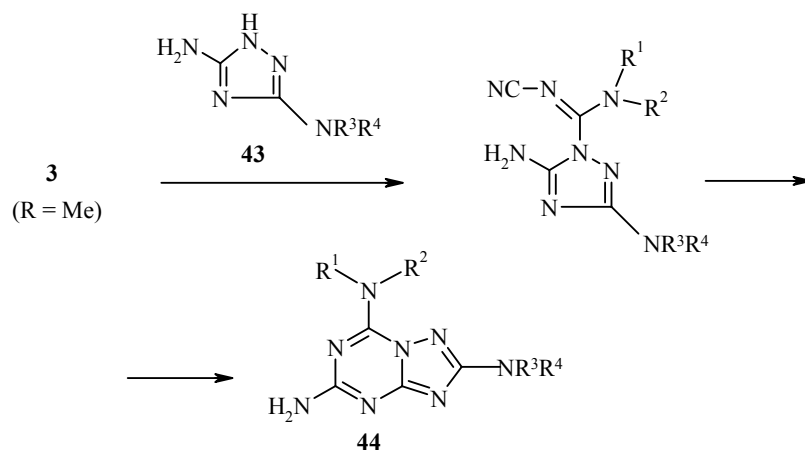


Аналогичным образом, через промежуточную N-цианоизотиомочевину

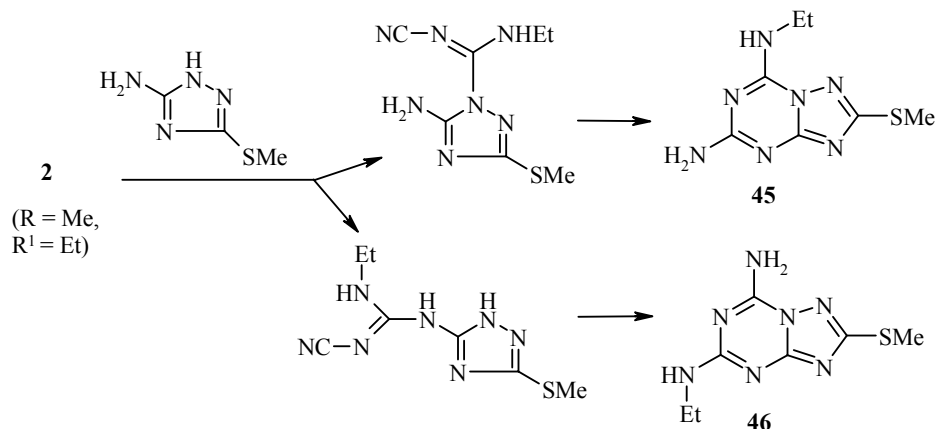
ну **41**, протекает реакция соединения **5** с 3-амино-1-фенил-5-пиразолоном. В этом случае продуктом реакции является пиримидопиразолон **42** [9].



N-Цианоизотиомочевина **3** в реакции с 5-аминотриазолом **43** первоначально реагирует по атому азота в положении 1 гетероцикла. Последующая циклизация в интермедиате с участием аминогруппы и цианогруппы приводит к образованию 5,7-диамино-1,2,4-триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов **44** с выходом 4% [10].



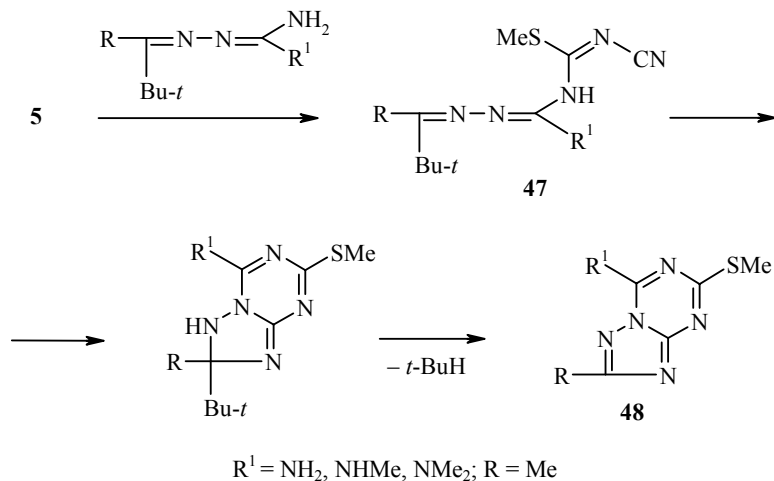
С N-цианоизотиомочевинной **2** ( $R = \text{Me}$ ,  $R^1 = \text{Et}$ ) эта реакция идет в двух направлениях с образованием региоизомерных 5,7-диамино-1,2,4-триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов **45**, **46** [10].



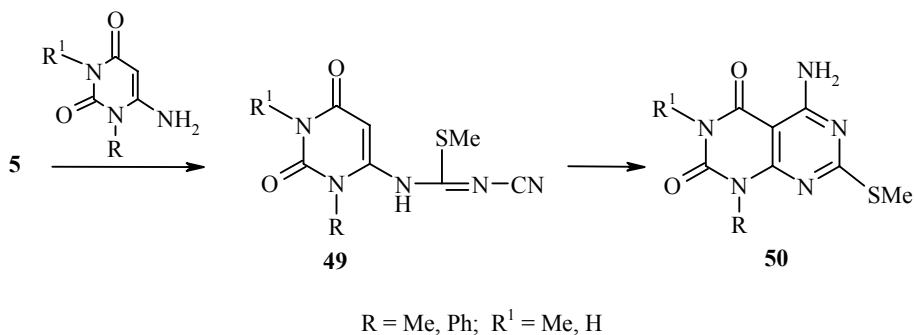
Соединения **44–46**, полученные на основе изотиомочевин **3**, являются

потенциальными кардиоваскулярными средствами [10].

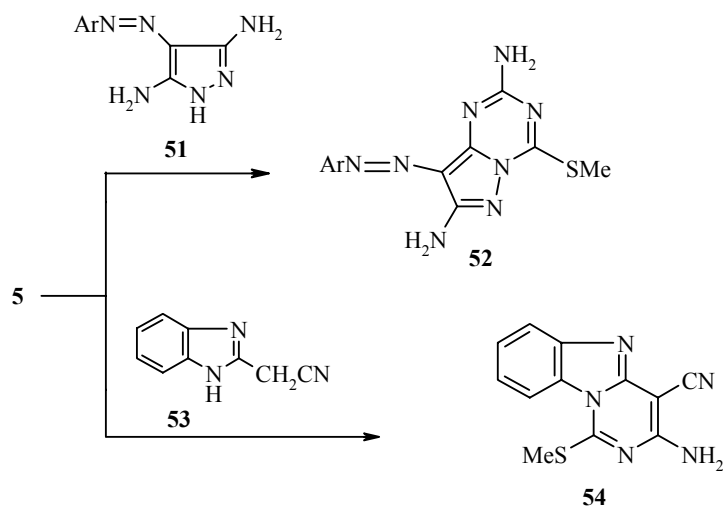
Взаимодействие соединения **5** с диаминометиленидгидразонами (ацетонитрил, 65–70 °С, 1 ч) приводит к промежуточным N-цианоизотиомочевинам **47**, которые в условиях реакции отщепляют молекулу *m*-бутана и образуют триазолотриазины **48**, выходы которых составляют 52–75% [36].



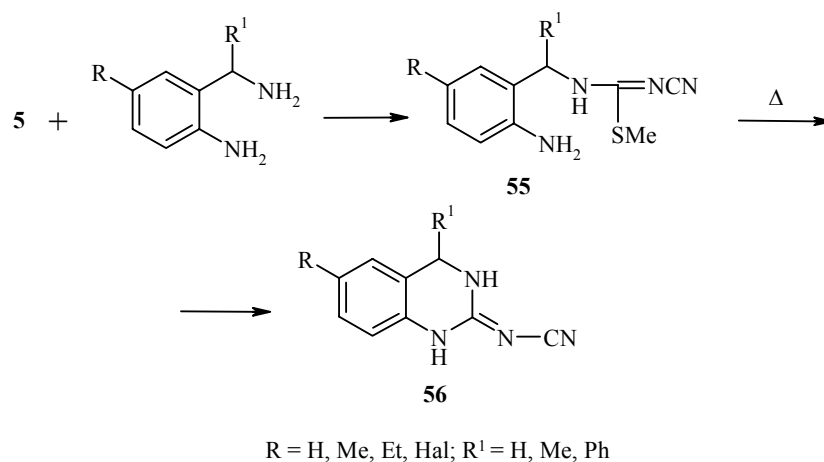
N-Цианимидодиметилдитиокарбонат **5** реагирует с производными амиоурацила с образованием промежуточных N-цианоизотиомочевин **49**, которые в условиях реакции циклизуются с образованием пиримидо[4,5-*d*]-пиримидинов **50** [37].



При взаимодействии соединений **5** с производными пиразола **51** реакция протекает в присутствии пиперидина по аналогичному механизму. В этом случае получают 8-(арилазо)-2,7-диамино-4-метилтиопиразоло-[1,5-*a*]-1,3,5-триазины **52** с выходом 79–89%. С 2-цианометилбензимидазолом **53** эта реакция идет в диоксане в присутствии КОН с образованием 2-амино-4-метилтио-1-цианопиримидино[1,6-*a*]бензимидазола **54**, выход которого составляет 87% [38].

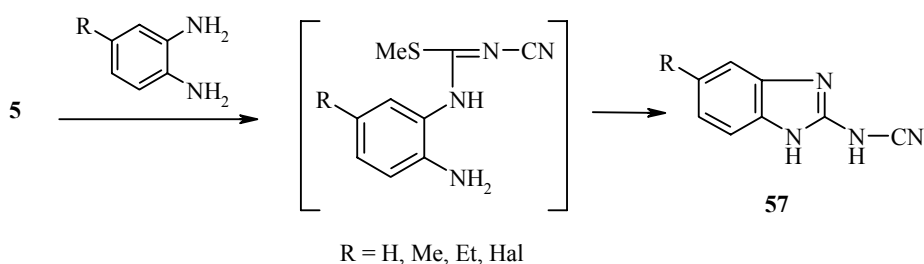


2-Аминобензиламинами реагируют с дитиоимидокарбонатом **5** с образованием цианизотиомочевин **55**. Продолжительное нагревание последних в диоксане (48 ч) в присутствии каталитического количества NaOH приводит к 2-цианоимино-1,2,3,4-тетрагидрохиназолинам **56** [39–41]. В большинстве случаев N-цианоизотиомочевины **55** циклизуют, не выделяя из реакционной смеси. Однако в результате этого выходы тетрагидрохиназолинов **56** несколько падают.

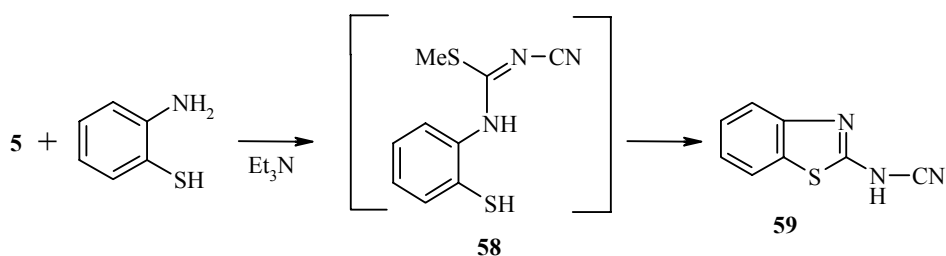


2-Амино-3,4-тетрагидрохиназолины **56** проявили себя как ингибиторы агрегации кровяных пластинок [36].

*o*-Фенилендиамин в реакции с соединением **5** образует 2-бензимидазолилцианамид **57** [34]. Циклизация промежуточных изотиомочевин, по-видимому, протекает по аналогичной схеме.



Реакцию соединения **5** с *o*-аминотиофенолом проводят в присутствии триэтиламина в токе азота при длительном нагревании. По-видимому, на первой стадии в результате амилолиза образуется изотиомочевина **58**, которая далее циклизуется в 2-бестиазолилцианамида **59** [34].



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Д. Некрасов, *XTC*, 963 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 809 (2005)].
2. A. Hantzsch, M. Wolvekamp, *Liebigs Ann. Chem.*, **331**, 265 (1904).
3. A. Wunderlich, *Ber.*, **19**, 448 (1886).
4. E. Fromm, H. Wensel, *Ber.*, **55**, 804 (1922).
5. D. W. Kaiser, D. Holm-Hansen, U. S. Pat. 2697727 (1954); *Chem. Abstr.*, **49**, 14026 (1955).
6. E. Fischer, G. Rembarz, R. Ohff, GDR Pat. 98924 (1973); *Chem. Abstr.*, **80**, 59523 (1974).
7. R. W. Turner, *Synthesis*, 322 (1975).
8. J. S. Davidson, *Chem. Ind.*, 1977 (1965); *РЖХим.*, 13Ж210 (1966).
9. W. Ried, G. W. Broft, I. W. Bats, *Chem. Ber.*, **116**, 1547 (1983).
10. G. Berecz, L. Pongo, I. Kövesdi, J. Reiter, *J. Heterocycl. Chem.*, **39**, 327 (2002).
11. Ф. Гиити, Ф. Мититаро, С. Масатоси, С. Такэси, Т. Сюхэй. Заявка 60-28960 Япония, *РЖХим.*, 1Н 205П (1986).
12. Т. Tetsuaki, I. Chuso, *J. Synth. Org. Chem. Jap.*, **56**, 182 (1998); *РЖХим.*, 00.14-19Ж.305.
13. K. Gewald, J. Angerman, H. Schafer, *Monatsch. Chem.*, **127**, 313 (1996).
14. I. Gante, G. Mohr, *Chem. Ber.*, **108**, 174 (1975).
15. R. Földényi, *Monatsch. Chem.*, **127**, 725 (1996).
16. I. Reiter, L. Pongo, T. Somorai, P. Dvortsák, *Heterocycles*, **21**, 580 (1984).
17. H. Ristinsson, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta*, **66**, 1129 (1983).
18. T. Okabe, B. Bhooshan, T. Novinson, I. Hillyard, G. E. Garner, R. Rodins, *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 735 (1983).
19. M. T. Wu, *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 443 (1977).

20. I. W. Tilley, H. Ramu, *Helv. Chim. Acta*, **63**, 832 (1980).
21. I. Krämer, W. Schunack, *Arch. Pharm.*, **318**, 888 (1985).
22. M. Yokoyama, M. Kurauchi, T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2285 (1981).
23. R. Gompper, M. Gäng, F. Saygin, *Tetrahedron Lett.*, **7**, 1885 (1966).
24. F. Jshikawa, A. Kosasayma, T. Konuo, *Chem. Pharm. Bull.*, **66**, 3658 (1978).
25. K. Werner, E. Fischen, *J. Prakt. Chem.*, **316**, 223 (1974).
26. K. Gewalt, G. Heinhold, *Monatsch. Chem.*, **107**, 1413 (1976).
27. K. Gewalt, P. Blauschmidt, R. Mayer, *J. Prakt. Chem.*, **35**, 97 (1967).
28. H. Schäfer, K. Gewalt, *J. Prakt. Chem.*, **329**, 355 (1987).
29. R. L. N. Harris, *Synthesis*, 907 (1981).
30. A. Buschauer, W. Schunak, *Arzneim.-Forsch.*, **35**, 1223 (1985).
31. Zhao Speng-Yin, Huang Wen-Long, Zhang Hui-Bin, Jin-Pei, *Chin. J. Appl. Chem.*, **19**, 1128 (2002); *РЖХим*, 03.15-19Ж.168 (2003).
32. Д. Д. Некрасов, в кн. *Азотсодержащие гетероциклы*, под. ред. В. Г. Карцева, ICSPF Press, Москва, 2006, т. 1, с. 400.
33. Д. Д. Некрасов, С. Н. Шуров, *XTC*, 1490 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1245 (2005)].
34. L. S. Wittenbrokk, *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 37 (1975).
35. S. Takayuki, K. Akifumi, K. Yasuyuki, *J. Chem. Soc. Jap.*, 845 (1996).
36. Y. Miyamoto, *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 1587 (2000).
37. Y. Tominada, H. Okuda, Y. Misutomi, *Heterocycles*, **12**, 503 (1979).
38. G. H. Elgemeie, S. A. Sood, *J. Chem. Res. Synop.*, 439 (2001).
39. J. A. Bristol, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 1409 (1978).
40. G. Kempter, J. Spindler, *Z. Chem.*, **29**, 276 (1989).
41. F. Schikawa, Y. Watanaba, J. Saegusa, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1357 (1980).

Пермский государственный университет,  
Пермь 614099, Россия  
e-mail: kribas@psu.ru

Поступило 28.04.2007