

Х. А. Асадов\*, Г. Г. Микаилов<sup>а</sup>, С. Н. Гусейнова<sup>а</sup>,  
Р. Н. Бурангулова, Р. Ж. Валиулина, А. М. Магеррамов<sup>а</sup>,  
Ф. И. Гусейнов

## ТИОЦИАНАТОКАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

### РЕАКЦИЯ ФОСФОРИЛ- $\alpha$ -ТИОЦИАНАТОАЦЕТАЛЬДЕГИДОВ И ИХ АЦЕТАЛЕЙ С ДИЭТИЛАМИНОМ

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

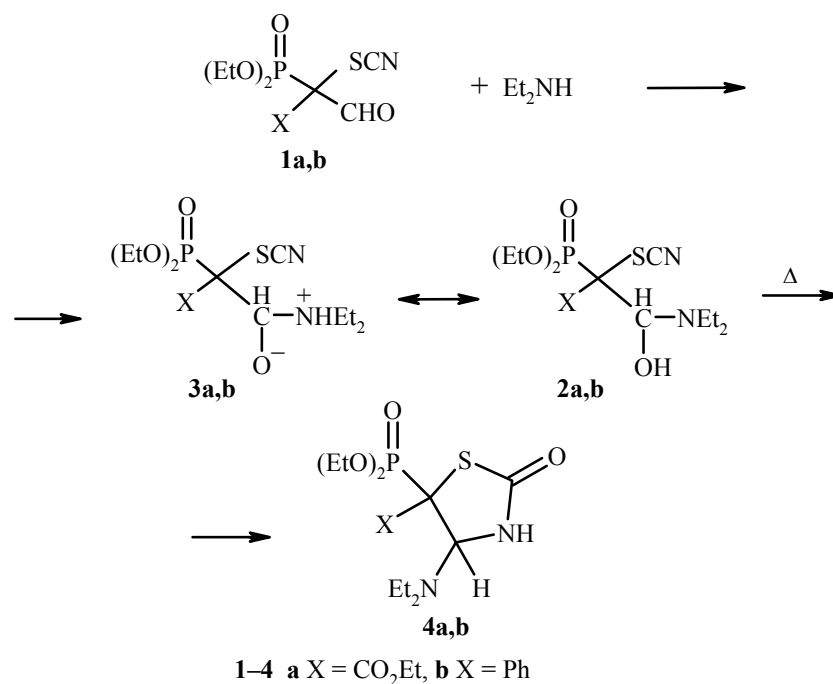
**Ключевые слова:** O,N-ацетали, диэтиламид натрия, диэтиламин, тиазолидины, тиазолин, тиоцианатоацетали, фосфорилированные  $\alpha$ -тиоцианатоальдегиды.

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].

$\alpha$ -Тиоцианатокарбонильные соединения, в частности тиоцианатокетоны, являются удобными ключевыми реагентами в синтезе тиазольных и тиазолидиновых гетероциклов [2–10]. Использование в качестве исходных субстратов фосфорилированных  $\alpha$ -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 <sup>1</sup>N и ИК спектроскопии. При смешивании реагентов в CCl<sub>4</sub> образуется бесцветный обильный осадок, в спектре ЯМР <sup>1</sup>N которого отсутствует дублет альдегидной группы (9.7–10.0) и появляется сигнал в виде дублета в области 4.55 м. д. (<sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 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<sup>-1</sup>, характерная для аммонийных групп.



Т а б л и ц а 1

**Характеристики синтезированных соединений**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		Вычислено, %				
		N	P	S		
<b>2a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> PS	<u>7.26</u>	<u>8.17</u>	<u>8.11</u>	145–146	65
		7.33	8.12	8.38		
<b>2b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> PS	<u>7.36</u>	<u>8.14</u>	<u>8.38</u>	136–138	62
		7.25	8.03	8.29		
<b>4a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> PS	<u>7.16</u>	<u>8.07</u>	<u>8.46</u>	Масло	60
		7.33	8.12	8.38		
<b>4b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> PS	<u>7.26</u>	<u>8.10</u>	<u>8.36</u>	Масло	72
		7.25	8.03	8.29		
<b>6a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> PS	<u>6.17</u>	<u>6.74</u>	<u>7.18</u>	Масло	82
		6.14	6.80	7.02		
<b>6b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> PS	<u>6.06</u>	<u>6.70</u>	<u>6.88</u>	Масло	86
		6.09	6.74	6.96		
<b>7a</b>	C <sub>16</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> PS	<u>6.96</u>	<u>7.69</u>	<u>7.75</u>	157–159	65 (59)*
		6.83	7.56	7.80		
<b>7b</b>	C <sub>19</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> PS	<u>6.69</u>	<u>7.50</u>	<u>7.75</u>	149–152	68 (62)*
		6.76	7.49	7.73		

\* Выход при синтезе из ацеталей **5** и диэтиламида натрия.

## Спектральные характеристики синтезированных соединений

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

\* Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  снимали в C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (соединения **2a, b** и **7a, b**) и ацетоне-d<sub>6</sub> (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.

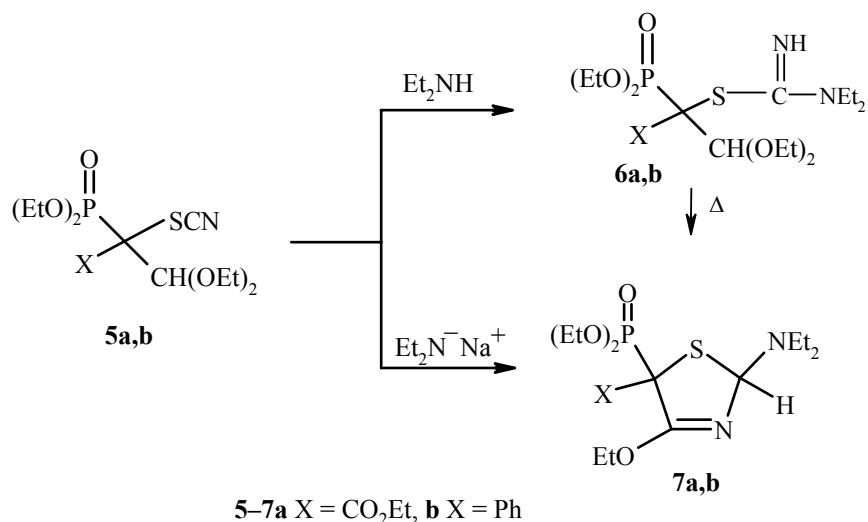
Сопоставление ИК спектров (табл. 2) соединений **2** и **4** показывает, что полоса поглощения при 2584 ( $^+\text{NHEt}_2$ ) исчезает, при этом появляется интенсивная полоса валентных колебаний вторичной аминогруппы при 2981, а также полоса при 1679  $\text{см}^{-1}$ , характеризующая группу  $\text{C}_{(2)}=\text{O}$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

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (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  $^{31}\text{P}$  соединений **4** двух резонансных сигналов атома фосфора доказывает образование смеси диастереомеров (табл. 2).

Полученные данные о взаимодействии фосфорилированных  $\alpha$ -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  $\text{N--H}$ . 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<sup>-1</sup>). Валентные колебания группы P=O проявляются в виде слабых сигналов (при 1232 для соединений **6** и 1262 см<sup>-1</sup> для соединений **7**), полоса поглощения группы =NH соединений **6** наблюдается в области 2870 см<sup>-1</sup>.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-d<sub>6</sub>) соединений **6** присутствует дублет (<sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 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 <sup>31</sup>P 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 <sup>1</sup>H – на спектрометре Tesla BW-567 (200 МГц, ГМДС) и Bruker MSL-600 (600 МГц, ГМДС), спектры ЯМР <sup>31</sup>P – на спектрометре Bruker MSL-400 (162 МГц, 85% Н<sub>3</sub>Р<sub>4</sub>).

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 диэтиламинидом натрия.** К 0.23 г (0.01 моль) металлического натрия в 5 мл абсолютного бензола при-бавляют по каплям 0.73 г диэтиламина в 5 мл бензола. Реакционную массу перемешивают при 70–80 °С до полного растворения натрия. К полученной соли при-бавляют 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

<sup>a</sup>Бакинский государственный университет,  
Баку AZ-1148, Азербайджан  
e-mail: mikail 05@mail.ru

---