

Д. Д. Некрасов

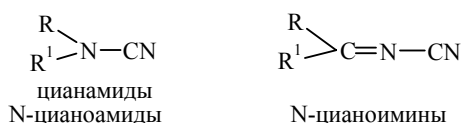
**N-ЦИАНОИМИНЫ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ**

(ОБЗОР)

Рассмотрены методы синтеза и химические свойства N-цианоиминов за период с 1959 по 2003 г.

Ключевые слова: N-цианоимины, получение, реакции циклизации.

В предыдущих обзорах мы рассмотрели синтез и химические свойства алкил- и гетарилцианамидов [1–3]. По формальному признаку их можно отнести к N-цианоаминам. В данном обзоре систематизированы методы синтеза и химические свойства N-цианоиминов, близких по структуре к цианамидам. Наличие в N-цианиминах связи C=N, сопряженной с цианогруппой, в значительной мере сказывается на их физико-химических свойствах [4] и расширяет возможности использования в качестве синтонов.

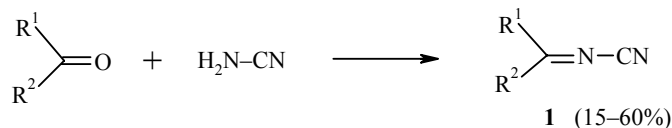


При рассмотрении химических свойств соединений, содержащих цианоиминогруппу, особое внимание уделено реакциям внутримолекулярных циклизаций, приводящим к различным азагетероциклам. Ранее обобщение материала по N-цианоиминам не проводилось. Синтез и химические превращения N-цианоимидатов, эфиров N-цианимидодитиоугольной кислоты, N-цианоамидинов, N-цианоизомочевин, N-цианогуанидинов и других, содержащих N-цианоиминовый фрагмент, остались за рамками данного обзора, так как их свойства предполагается рассмотреть в следующих работах.

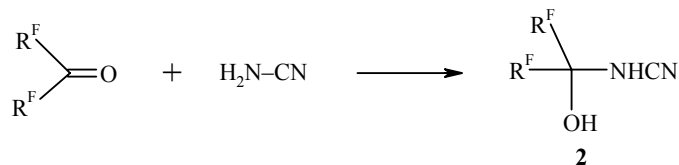
1. Методы получения

Существует три основных способа получения N-цианоиминов: 1) взаимодействие карбонильных соединений с цианамидом или бис(триметилсилил)карбодиимидом; 2) дегидрирование монозамещенных цианамидов; 3) реакции олефинов с цианазидом.

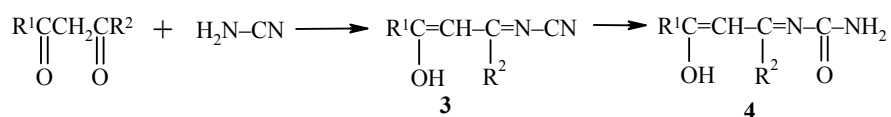
Первым способом были получены N-цианоимины **1** из ацетона, метилэтилкетона и циклогексанона (соотношение реагентов 2:1, 60 °С, 6 ч) по следующей схеме [5]



В отличие от ацетона, гексафторацетон и дихлортетрафторацетон при 0–10 °С образуют с цианамидом не N-цианоимины, а гидроксилалкилцианамиды **2** [6].

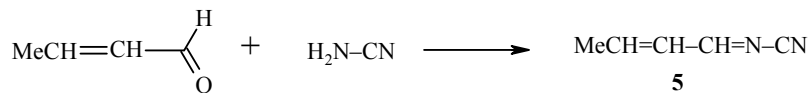


1,3-Дикетоны реагируют с водным раствором цианамидом при комнатной температуре с образованием неустойчивых N-цианоиминов **3**, которые в условиях реакции гидролизуются до соответствующих гидросимочевин **4**.

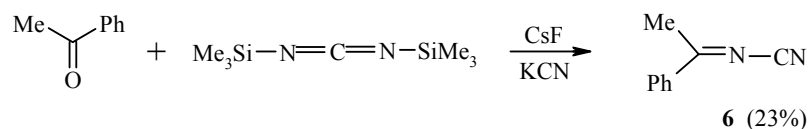


Кратковременное воздействие на мочевины **4** 2 н. раствором соляной кислоты приводит с выходом 29% к цианоиминам **3** [7].

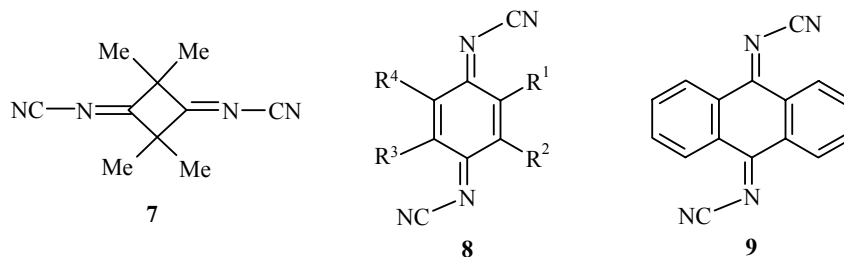
Из 2-бутенала и цианамидом (в растворе этилацетата, при 60 °С, 5 ч) с количественным выходом получен N-цианоимин **5** [8].



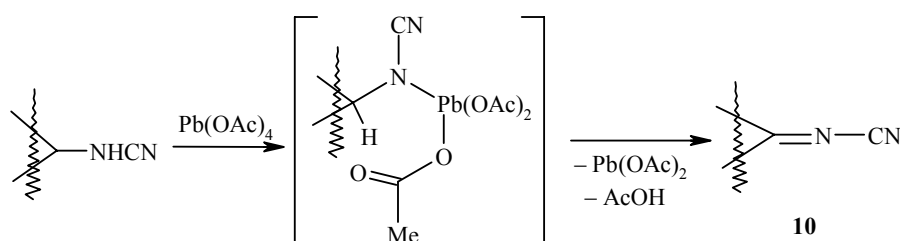
Бис(триметилсилил)карбодиимид с ацетофеноном образует N-цианоимин **6** [9]. В качестве катализатора используется цианид калия или фторид цезия, процесс ведется в ацетонитриле или 18-краун-6 эфире в течение 22 ч.



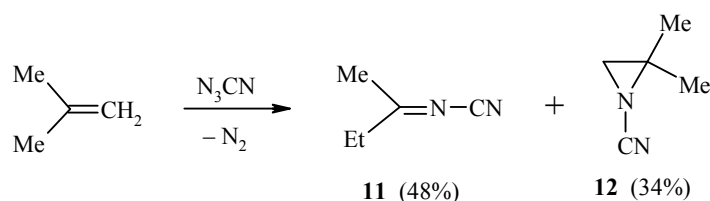
Из 2,2,3,3-тетраметил-1,4-циклобутандиона, *n*-хинона и антрахинона в аналогичной реакции получены соответствующие N,N¹-дицианоимины **7–9**. В качестве катализатора в данном случае использовался хлорид титана(IV). Выходы соединений **7–9** составили 34–75%.



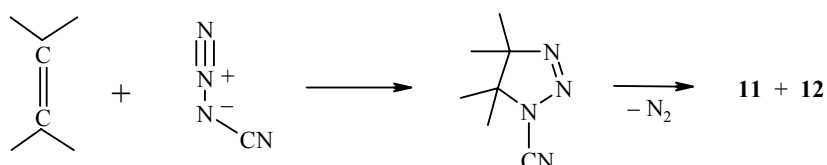
Вторая группа методов получения цианоиминов нашла меньшее распространение. Так, например, в работе [10] сообщается, что цианамиды, содержащие стероидный или терпеновый заместитель, легко дегидрируются тетраацетатом свинца в смеси циклогексан–дихлорметан (1 ч) с образованием соответствующих N-цианоиминов **10**.



Следующими двумя реакциями представлен третий способ получения N-цианоиминов. При действии на изобутилен цианазидом образуется N-цианоимин **11**. В качестве побочного продукта выделен N-циано-2,2-диметилазирин **12** [11, 12].

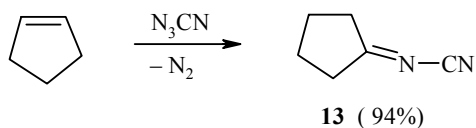


Механизм этого взаимодействия состоит в присоединении азидогруппы к двойной связи алкена с образованием 1-цианотриазолина, который в условиях реакции разлагается с выделением азота (в катионном интермедиате происходит миграция группы), что приводит к смеси соединений **11** и **12**.

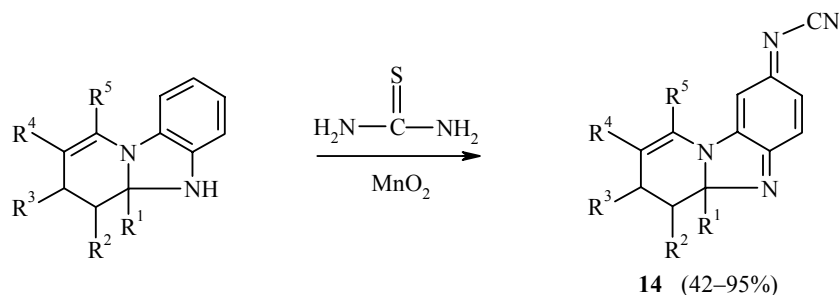


Из циклопентена в данной реакции получен соответствующий алицик-

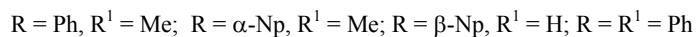
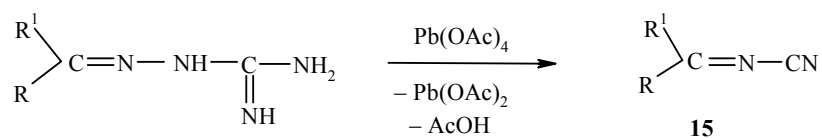
лический N-цианоимин **13**. В обоих случаях процесс ведется ниже 0 °С, поскольку цианазид обладает бризантными свойствами.



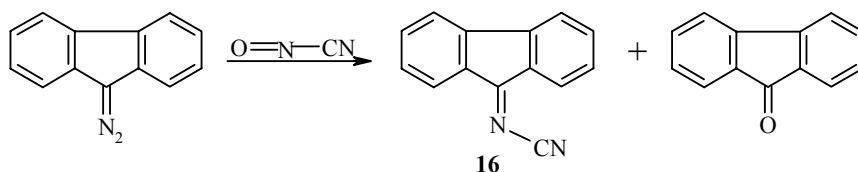
Необычным является получение трициклических N-цианоиминов **14**. Метод основан на совместном окислении при комнатной температуре производных 4*a*,9-диаза-1,2,4*a*,9*a*-тетрагидро-9H-флуорена и тиомочевины диоксидом марганца [13, 14].



Окисление гуанидингидразонов ацетофенона, 1- или 2-нафтилметилкетона и бензофенона тетраацетатом свинца в смеси дихлорметан-уксусная кислота приводит к соответствующим N-цианоиминам **15** [15].

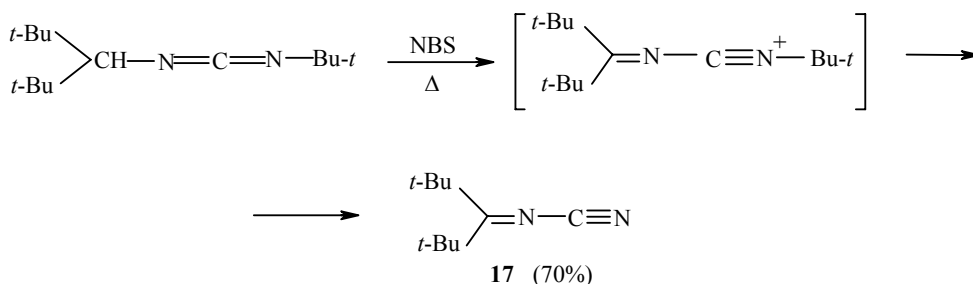


Нитрозилцианид превращает диазофлуорен в 9-цианиминофлуорен **16** и флуоренон [16].

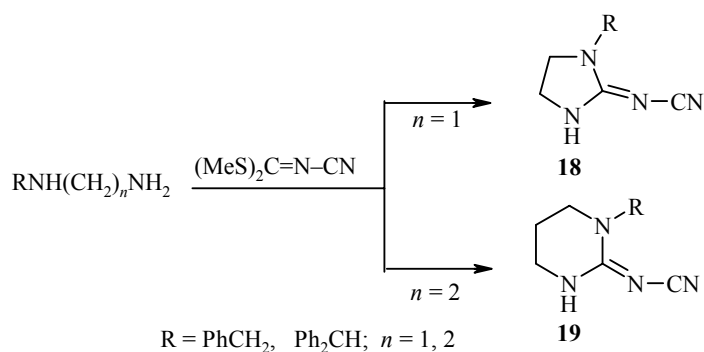


Аналогично из Ph₂CN₂ образуются соответствующий цианоимин **15** (R = R¹ = Ph) и бензофенон.

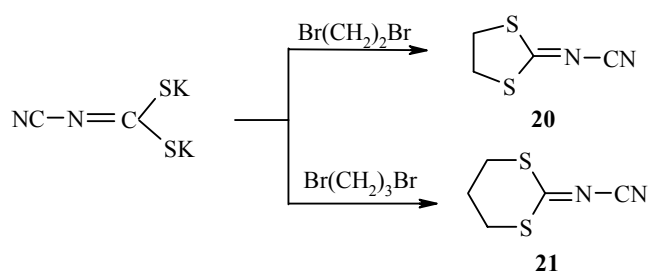
При кипячении 1-*трет*-бутил-3-(1-*трет*-бутил-2,2-диметилпропил)-карбодиимида в течение 3.5 ч с N-бромсукцинимидом и последующим выдерживанием в течение 24 ч при 5 °С был получен N-цианоимин **17** [17].



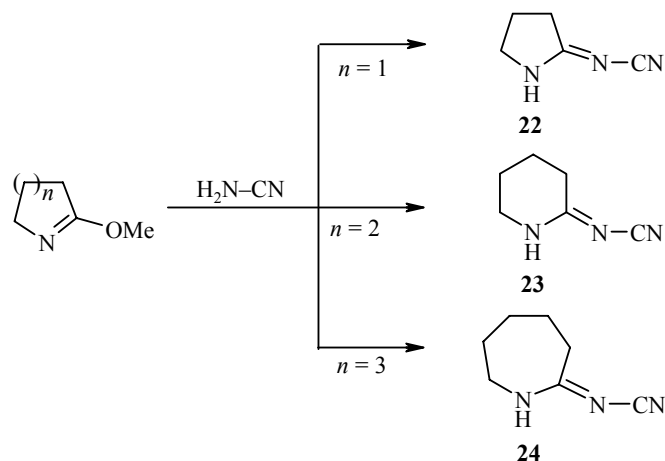
Аза- и тиаетероциклы, содержащие N-цианоиминогруппу, получают на основе алкиловых эфиров N-цианодитиоимидокарбоновых кислот или их калиевых солей. Так, например, при нагревании N-цианодиметилдитиоимидокарбонатов с диаминами (100–120 °С, 15 мин) получают с хорошими выходами 2-цианоиминоимидазолидины **18** ($n = 1$) и 2-цианоимино-1,3-дiazины **19** ($n = 2$) [18].



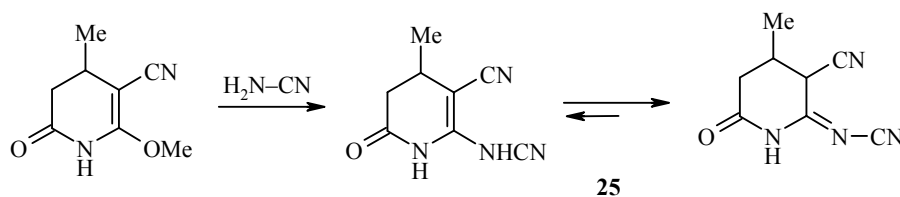
Раствор дикалиевой соли N-цианодитиоимидокарбоната в водном ацетоне реагирует при комнатной температуре с 1,2-дибромэтаном и 1,3-дибромпропаном с образованием соответствующих 2-цианоиминодитиолана **20** и 2-цианоимино-1,3-дистиана **21** [19].



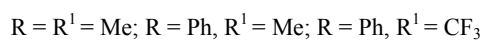
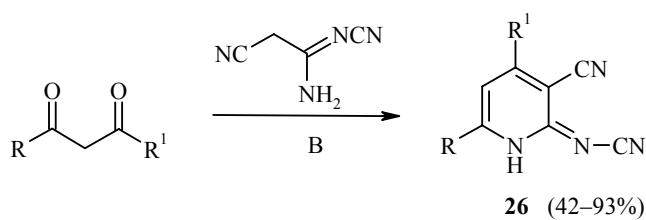
2-Цианоиминопирролидин (**22**), 2-цианоиминопиперидин (**23**) и 2-цианоиминогексагидроазепин (**24**) получены реакцией лактимных эфиров с цианамидом. Взаимодействие протекает гладко в мягких условиях и с высокими выходами [20].



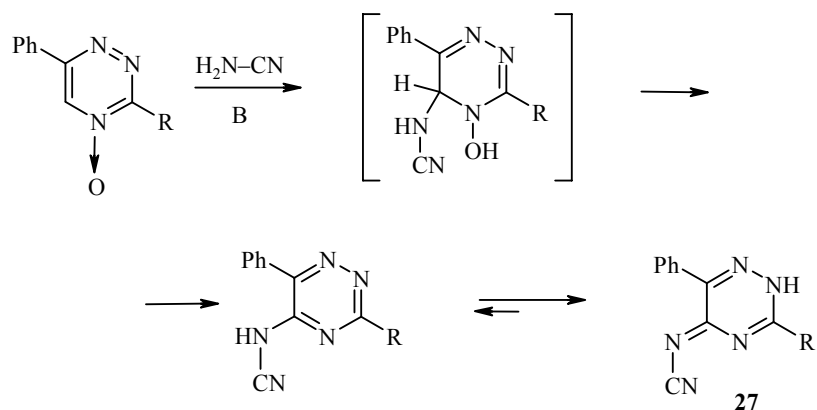
При кипячении 4-метил-6-метокси-5-циано-3,4-дигидро-2-пиридона с цианамидом в диоксане в присутствии натрия и последующей обработкой стехиометрическим количеством HCl в абсолютном этаноле или метаноле получают 4-метил-5-циано-6-цианоамино-3,4-дигидро-2-пиридон (**25**), существующий, по данным спектров ЯМР, в равновесии с 6-цианиминоформой [21].



На основе (N-циано)цианоацетамина и 1,3-дикетонатов получены 3-циано-2-цианоиминопиридины **26** [22].

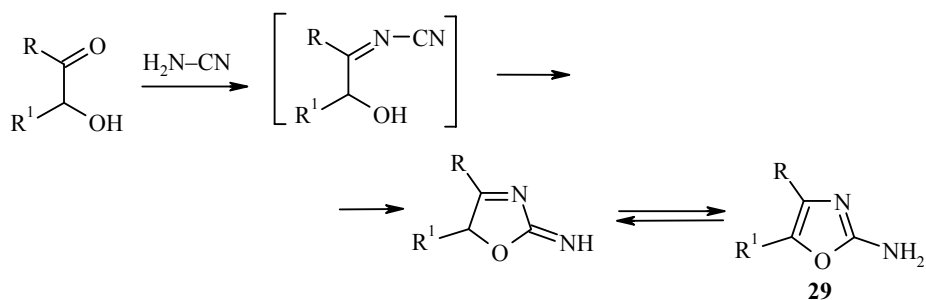
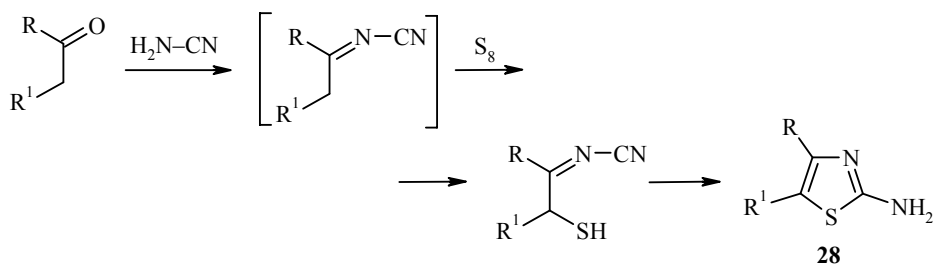


При взаимодействии N-оксидов замещенных 1,2,4-триазинов с цианамидом в присутствии оснований образуется соответствующий триазинилцианамид, существующий преимущественно в цианоиминоформе **27** [23].

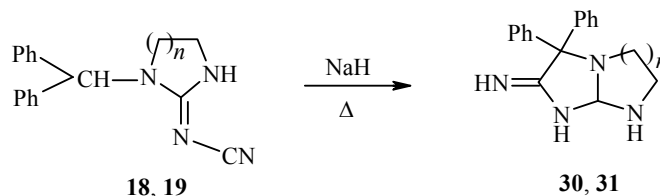


2. Химические свойства

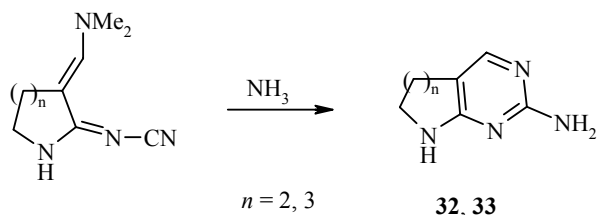
Некоторые примеры внутримолекулярных циклизаций с участием N-цианоиминового фрагмента, образующегося в качестве интермедиата, и соседних нуклеофильных групп приведены в монографиях [24, 25]. Так, например, в синтезе 2-аминотиазолов **28** [26] и 2-аминооксазолов **29** [27, 28] N-цианоиминовые фрагменты выступают как гипотетические промежуточные продукты.



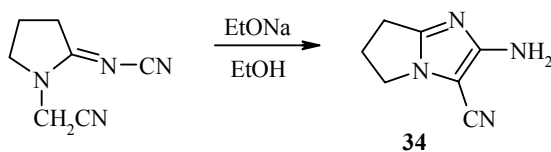
Описана циклизация замещенных 2-цианоамино-1,3-дизациклоалканов **18**, **19** в 2-иминоимидазо[1,2-*a*]имидазолы ($n = 1$) **30** и 2-иминоимидазо[1,2-*a*]пиримидины ($n = 2$) **31** под действием гидрида натрия при нагревании [29].



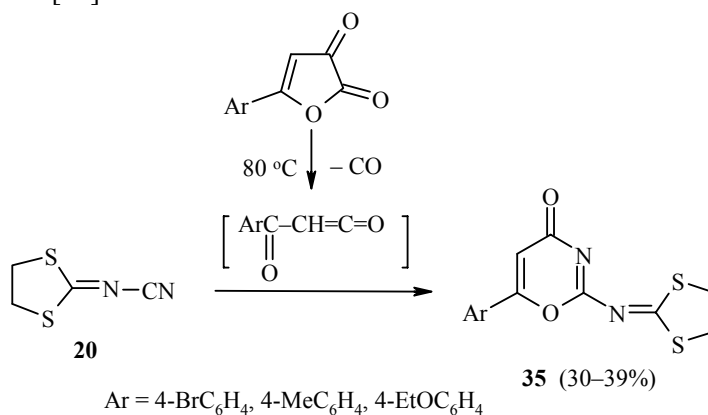
Нагреванием 3-диметиламинометил-2-цианоиминопиперидина и -гексагидроазепина с аммиаком были получены конденсированные пирролидины **32, 33** [20].



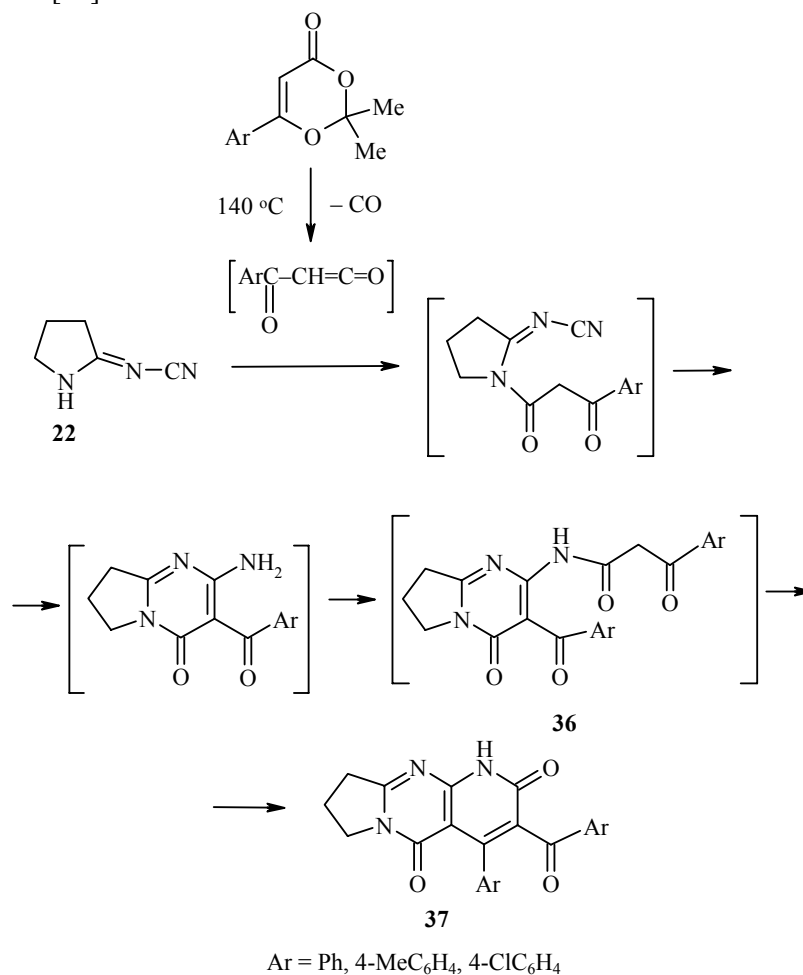
Кратковременное нагревание (70 °С, 5 мин) 1-цианметил-2-цианоиминопирролидина в спиртовом растворе этилата натрия сопровождается циклизацией по Торпу–Циглеру с образованием 2-амино-3-циано-5,6-дигидро-7Н-пирроло[1,2-*a*]имидазола **34** [30].



2-Цианимидитиолан реагирует с ароилкетенами, генерированными из 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов, с образованием 2-замещенных 6-арил-1,3-оксазин-4-онов **35** [31]. Реакция протекает по типу [4+2]-циклоприсоединения, где в качестве диена выступает ароилкетен, а диенофила – цианогруппа реагента. Наряду с оксазинонами **35** из реакционной смеси выделены димеры ароилкетенов, что свидетельствует о более низкой реакционной способности связи $\text{C}\equiv\text{N}$ в цианоиминах по сравнению с цианамидами [32].

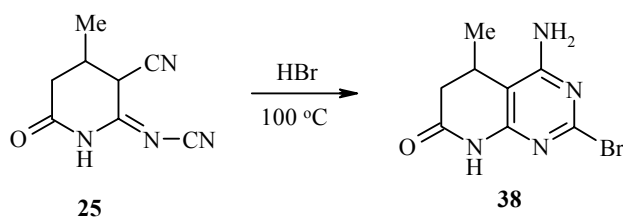


Ароилкетены, генерированные из фурандионов, в реакцию с цианоиминпирролидином (**22**) не вступают. Однако, ароилкетены, полученные из 6-арил-2,2-диметил-1,3-диоксин-4-онов, ацилируют соединение **22** по аминогруппе с последующей внутримолекулярной циклизацией циано- и метиленовой групп. Образовавшаяся в ходе циклизации аминогруппа реагирует со второй молекулой ароилкетена. Промежуточное соединение **36** вновь циклизуется, давая конденсированные пиридопиримидины **37** [33].

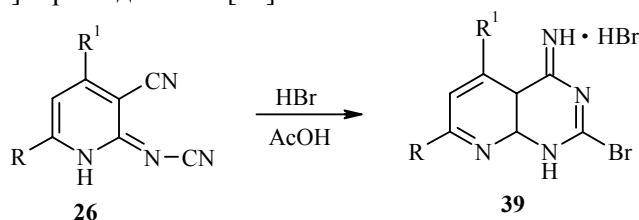


Аналогично с N-цианоиминами **22–24** реагирует дикетен [33].

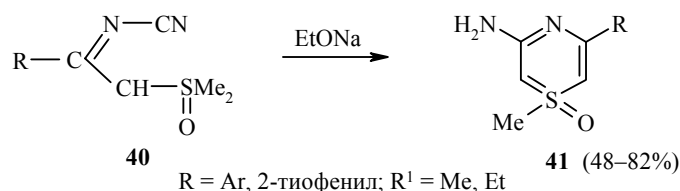
N-Цианоимин **25** при нагревании с бромистоводородной кислотой циклизуется в 5-амино-7-бром-4-метил-3,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2-(1H)-он **38** [21].



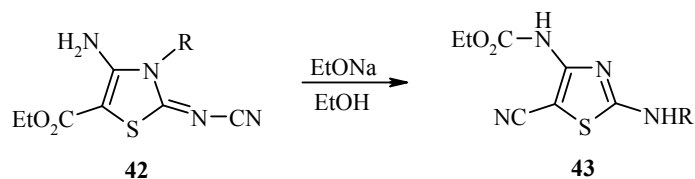
В отличие от N-цианоиминов **25** N-цианоимины **26** под действием бромистоводородной кислоты циклизируются в гидробромиды 4-имино-2-бромпиридо[2,3-*d*]пиримидины **39** [22].



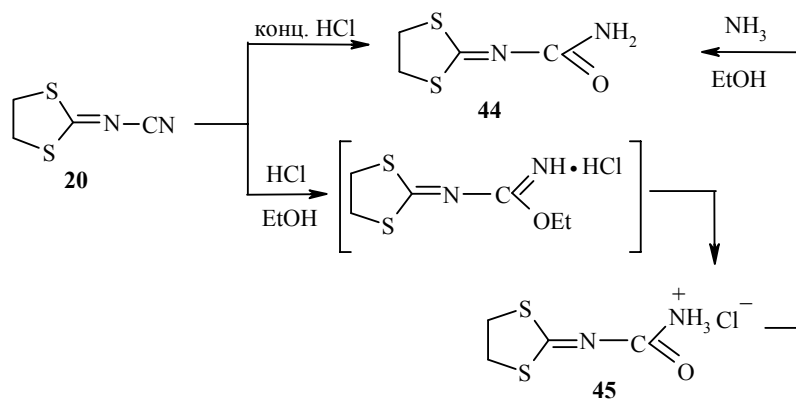
N-Цианоимины **40** при кипячении в этаноле в присутствии этилата натрия циклизируются в тиазин-1-оксиды **41** [34].



Под действием этилата натрия производные 2-цианиминотиазолов **42** перегруппировываются в соответствующие производные тиазолов **43** [35].



Примером гидролиза цианогруппы в цианоиминах **20** служит образование соответствующих мочевин **44** и **45** [20].



Аналогично подвергаются гидролизу соединения **18** и **19** [18].

Практически полезные свойства цианоиминов могут найти применение в медицине. Так, например, цианоимины **18** показали гипогликемическую активность [18]. Цианимины **14** обладают хорошими электроноакцепторными свойствами [11]. Цианоимин **20**, являющийся циклическим аналогом диметилового эфира дитиоимидокарбоновой кислоты, нашел применение в качестве синтона [19].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Д. Некрасов, *ЖОрХ*, **40**, 1439 (2004).
2. Д. Д. Некрасов, *ХГС*, 1283 (2004).
3. Д. Д. Некрасов, *ХГС*, 1155 (1994).
4. M. Berthelot, M. Helbert, Ch. Laurence, I.-Y. Qustel, F. Arvia, R. W. Taft, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 625 (1993).
5. Н. А. Гольдберг, В. Г. Голов, *Хим. наука и пром-сть.*, **4**, 138 (1959); *Chem. Abstr.*, **54**, 10507 (1960).
6. M. E. Hermes, R. A. Braun, *J. Org. Chem.*, **31**, 2568 (1966).
7. A. Miller, *J. Org. Chem.*, **49**, 4072 (1984).
8. А. Е. Кретов, Г. В. Тихонов, А. с. СССР 169517; *РЖХим*, 10Н92П (1966).
9. A. Aumüller, S. Hünig, *Angew. Chem.*, **96**, 437 (1984).
10. R. Carrau, R. Egreire, R. Hernaudez, E. Soares, *Synthesis*, 1055 (1986).
11. F. D. Marsh, M. E. Hermes, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 4506 (1964).
12. К. Бюлер, Д. Пирсон, *Органические синтезы*, Москва, 1973, **2**, с. 466.
13. В. А. Каминский, О. Ю. Слабко, С. Э. Красва, М. Н. Тиличенко, *ЖОрХ*, **24**, 228 (1988).
14. О. Ю. Слабко, В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *ХГС*, 1500 (1989).
15. A. Shafiee, I. Lalezari, M. Yalpani, *J. Org. Chem.*, **37**, 2052 (1972).
16. P. Horsewood, G. W. Kirbi, R. P. Sharma, I. G. Sweng, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1802 (1981).
17. J. C. Jochims, M. Abdur Rahman, *Chem. Ber.*, **117**, 502 (1984).
18. F. Jshikawa, A. Kosasauma, T. Konuo, *Chem. Pharm. Bull.*, **66**, 3658 (1978).
19. R. J. Timmons, L. S. Wittenbrook, *J. Org. Chem.*, **32**, 1566 (1967).
20. Е. Н. Дозорова, С. И. Гризик, И. В. Персианова, Д. Б. Сюбаев, Г. Я. Шварц, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **19**, 154 (1985).
21. P. Victori, R. Nomen, O. Colomina, M. Carriga, A. Crespo, *Heterocycles*, **23**, 1135 (1985).
22. В. Л. Иванов, В. А. Артемов, А. М. Шестопапов, В. П. Литвинов, *ХГС*, 659 (1995).
23. В. Н. Кожевников, А. М. Прохоров, Д. Н. Кожевников, В. Л. Русинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1128 (2000).
24. Ф. С. Бабичев, Ю. А. Шаранин, В. К. Промоненков, В. Н. Литвинов, Ю. М. Воловенко, *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и С–Н-, О–Н-, S–Н-групп*, Киев, Наукова думка, 1985, с. 96, 137.
25. Ф. С. Бабичев, Ю. А. Шаранин, В. К. Промоненков, В. Н. Литвинов, Ю. М. Воловенко, *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминогрупп*, Киев, Наукова думка, 1987, с. 128, 129.
26. K. Gewald, H. Böttcher, R. Mayer, *J. Prakt. Chem.*, **23**, 298 (1964).
27. K. Gewald, H. Schafer, V. Plumbohm, *J. Prakt. Chem.*, **315**, 44 (1973).
28. A. F. Cockerill, A. Deacon, R. G. Harison, D. I. Osborn, D. M. Prime, W. I. Ross, A. Todd, I. P. Verge, *Synthesis*, 591 (1976).
29. F. Jshikawa, A. Kosasauma, T. Konuo, *Chem Pharm. Bull.*, **66**, 3666 (1978).
30. Е. Н. Дозорова, А. В. Кадушкин, Г. А. Богданова, А. Н. Соловьева, В. Г. Граник, *ХГС*, 754 (1991).
31. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, А. с. СССР 1057499; *Б. И.*, № 44 (1983).
32. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, *ЖОрХ*, **20**, 1755 (1984).
33. A. V. Kaduskin, D. V. Nilov, D. D. Nekrasov, N. P. Solov'eva, B. G. Granik, *Mendeleev Commun.*, 193 (1995).
34. W. Ried, D. Kuhn, *Liebigs Ann. Chem.*, 1648 (1986).
35. K. Gewald, U. Hain, P. Hartung, *Monatsch. Chem.*, **112**, 1393 (1981).

Институт технической химии
УрО РАН, Пермь 614990
e-mail: cheminst@mpm.ru

Поступило в редакцию 30.11.2004