



ISSN 0579-2991

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИЗВЕСТИЯ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

СЕРИЯ

ХИМИЯ И ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

(H)	
Li ³ ЛИТИЙ	Be ⁴ БЕРИЛЛИЙ
Na ¹¹ НАТРИЙ	Mg ¹² МАГНИЙ
K ¹⁹ КАЛИЙ	Ca ²⁰ КАЛЬЦИЙ
29 Cu МЕДЬ	30 Zn ЦИНК
Rb ³⁷ РУБИДИЙ	Sr ³⁸ СТРОНЦИЙ
47 Ag СЕРЕБРО	48 Cd КАДМИЙ
Cs ⁵⁵ ЦЕЗИЙ	Ba ⁵⁶ БАРИЙ
79 Au ЗОЛОТО	80 Hg РТУТЬ
Fr ⁸⁷ ФРАНЦИЙ	Ra ⁸⁸ РАДИЙ

ТОМ 56

ВЫП. 8

Иваново 2013

В.А. Ионова, С.И. Темирбулатова, А.В. Великородов, О.Л. Титова, Е.А. Мелентьева

ТИОСЕМИКАРБАЗОН И СЕМИКАРБАЗОН МЕТИЛ N-(4-АЦЕТИЛФЕНИЛ)КАРБАМАТА В СИНТЕЗЕ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С ФЕНИЛКАРБАМАТНЫМ ФРАГМЕНТОМ

(Астраханский государственный университет)

e-mail: avelikorodov@mail.ru

Кипячением тиосемикарбазона метил N-(4-ацетилфенил)карбамата в уксусном ангидриде получен метил N-{4-[3-ацетил-5-(ацетиламино)-2-метил-2,3-дигидро-1,3,4-тиазол-2-ил]фенил}карбамат. Взаимодействие тиосемикарбазона метил N-(4-ацетил-фенил)карбамата с фенацилбромидом и монохлоруксусной кислотой при кипячении в этаноле приводит к получению метил N-[4-(1-{2-[4-фенил-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]гид-разоно}этил)фенил]карбамата и метил N-(4-{1-[2-(4-оксо-1,3-тиазолан-2-илиден)гидра-зоно}этил]фенил)карбамата соответственно. При действии на семикарбазон метил N-(4-ацетилфенил)карбамата диоксида селена и тионилхлорида получены производные 1,2,3-селена- и 1,2,3-тиадиазола. Строение новых соединений подтверждено ИК, ЯМР¹H спектроскопией и элементным анализом.

Ключевые слова: семи- и тиосемикарбазоны метил-N-(4-ацетилфенил)карбамата, реакции гетероциклизации, производные 1,3,4-тиазола, 1,3-тиазола, 1,2,3-селенодиазола и 1,2,3-тиадиазола

Разнообразные производные N-арилкарбаматов широко применяются в синтезе азотистых гетероциклов, обладающих значительным потенциалом биологической активности. Важнейшими методами получения N-гетероциклов с использованием N-арилкарбаматов являются реакции циклоприсоединения и замыкания цикла [1].

Целью настоящей работы является изучение возможности синтеза азагетероциклических соединений с фенилкарбаматным фрагментом на основе некоторых производных метил N-(4-ацетилфенил)карбамата.

Ранее нами показана возможность получения метил-{4-[2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-илиден)ацетил]фенил}карбамата конденсацией метил N-(4-ацетилфенил)карбамата с изатином в присутствии триэтиламина с последующей дегидратацией продукта альдольной конденсации с помощью соляной кислоты в ледяной уксусной кислоте при нагревании [2], а также возможность получения некоторых новых азагетероциклических соединений с фенилкарбаматным фрагментом [3].

Значительный интерес в качестве продуктов в синтезе азагетероциклов представляют семи- и тиосемикарбазоны карбонильных соединений [4]. Авторами статьи [5] подробно исследованы закономерности синтеза оксимов, семи- и тиосемикарбазонов на основе ацетилпроизводных N-фенилкарбаматов. В то же время возможность синтеза на их основе новых N-гетероциклов с фенилкарбаматным фрагментом, в том числе серо- и селенсодержащих, не изучалась.

Интерес к синтезу полифункциональных селен- и серусодержащих органических соедине-

ний и их дальнейшему применению в органическом синтезе постоянно растет [6].

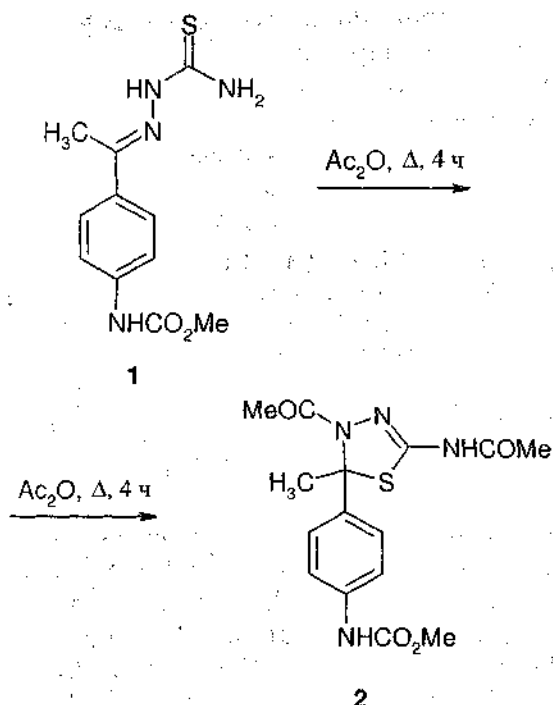
Производные 1,2,3-селенодиазола и 1,2,3-тиадиазола играют важную роль в решении многих теоретических и практических вопросов органической химии [7, 8], что обуславливает большой интерес исследователей к этим соединениям [9].

Органические соединения селена, в отличие от аналогичных соединений серы, являются менее стабильными соединениями по отношению к свету и нагреву, они легче окисляются, что объясняется большим размером атома селена и его более легкой поляризуемостью по сравнению с атомом серы.

Соединения, содержащие селенодиазольное ядро, проявляют ароматический характер, но они имеют выраженную способность к элиминированию молекул азота и селена с раскрытием кольца и образованием, как ациклических соединений, так и новых гетероциклов [8, 10]. Они являются перспективными объектами изучения механизмов некоторых реакций и синтеза многих соединений, представляющих значительный практический интерес [11].

Несмотря на привлекательность Se- и S-гетероциклов, описано лишь несколько препаративных методов их синтеза [12-14].

Нами установлено, что кипячение в течение 4 ч тиосемикарбазона метил N-(4-ацетилфенил)карбамата (1) в уксусном ангидриде сопровождается гетероциклизацией в результате нуклеофильной атаки атомом серы C=S группы по атому углерода иминогруппы с образованием производного 1,3,4-тиазола (2).



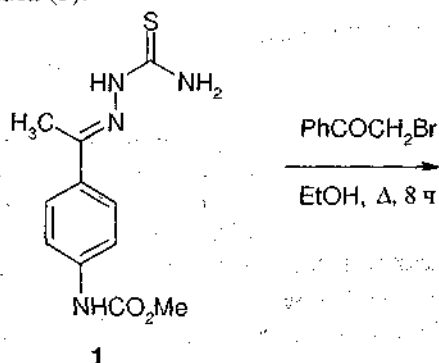
Отметим, что в условиях проведения гетероциклизации одновременно происходит ацилирование NH и NH₂-групп продукта реакции.

Структура соединения (2) подтверждена методами ИК, ЯМР ¹H спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом.

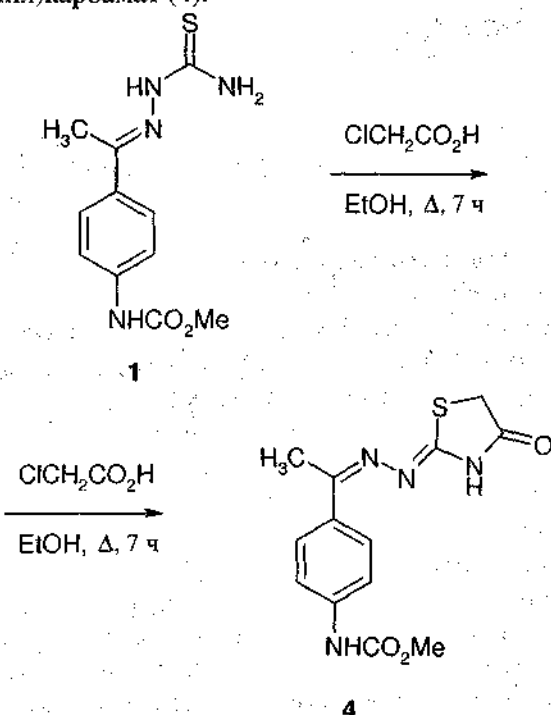
Так, в спектре ЯМР ¹H метил N-{4-[3-ацетил-5-(ацетиламино)-2-метил-2,3-дигидро-1,3,4-тиазол-2-ил]фенил}карбамата (2), наряду с другими сигналами, присутствуют синглетные сигналы протонов в области 2,10, 2,19, 2,28 и 3,67 м.д., отвечающие, соответственно, NHCOMe, CH₃, COMe и NHCO₂Me группам.

Нами изучена возможность получения производного тиазола взаимодействием тиосемикарбазона (1) с фенацилбромидом в присутствии слабого основания.

Установлено, что кипячение эквимольной смеси реагентов в абсолютном этаноле в присутствии безводного ацетата натрия в течение 8 ч приводит к получению метил N-[4-(1-{2-[4-фенил-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]гидразоно}этил)фенил]-карбамата (3).



Вовлечение в эту реакцию монохлоруксусной кислоты позволило получить метил N-(4-{1-[2-(4-оксо-1,3-тиазолан-2-илиден)гидразоно]этил}фенил)карбамат (4).

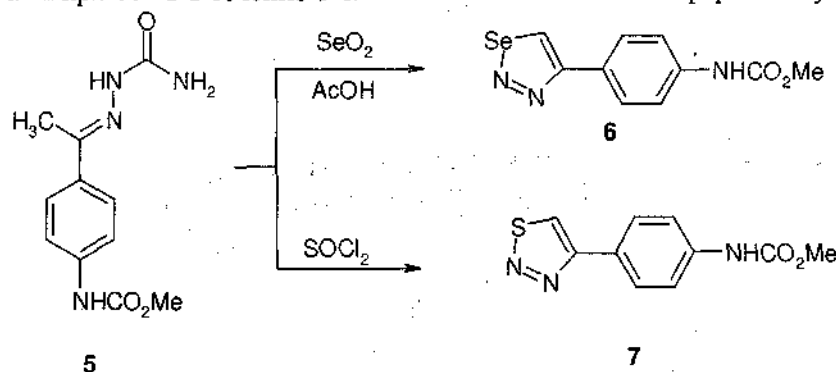


Структура соединений (3,4) подтверждена методами ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и элементным анализом.

Как отмечалось выше, производные 1,2,3-селенодиазола и 1,2,3-тиадиазола представляют значительный практический интерес, что обусловлено, в частности, растущим признанием ключевой роли серо- и селеноорганических соединений в биологических процессах, и не только из-за их потенциальной возможности подавлять канцерогены. Среди них найдены вещества, проявляющие противогрибковую [15], антибактериальную [16], инсектицидную [17] и другие виды активности.

В этой связи актуальным является синтез новых функционально-замещенных производных 1,2,3-тиа- и 1,2,3-селена-диазолов, в том числе с фенилкарбаматным фрагментом, среди которых могут быть найдены вещества с практически полезными свойствами.

Нами изучено взаимодействие семикарбазона метил N-(4-ацетилфенил)карбамата (5) с диоксидом селена в ледяной уксусной кислоте. Реакцию осуществляли посредством выдержки реакционной массы при интенсивном перемешивании при 60 °С в течение 1 ч.



На основании изучения строения продукта реакции методами ИК, ЯМР ^1H спектроскопии установлено, что данное превращение приводит к получению метил N-[4-(1,2,3-селенадiazол-4-ил)фенил]карбамата (6) с выходом 78%.

В ИК спектре соединения (6) в отличие от исходного семикарбазона (5) появляется полоса поглощения в области 830 см^{-1} , обусловленная валентными колебаниями C-Se-N [4].

Нагревание семикарбазона (5) со свежеперегнанным тионилхлоридом приводит к образованию метил N-[4-(1,2,3-тиадiazол-4-ил)фенил]карбамата (7) с выходом 82%, структура которого подтверждена методами ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.

Таким образом, тиосемикарбазон и семикарбазон метил N-(4-ацетилфенил)карбамата служат удобными полупродуктами в синтезе азотистых гетероциклов с фенилкарбаматным фрагментом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Bruker DRX-500 (500.13 МГц) в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры измерены на ИК Фурье-спектрофотометре InfraLUM FT-02 в интервале $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ в KBr. Масс-спектр записан на приборе Finigan MAT INCOS 50 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление – в парах иода.

Метил N-[4-{3-ацетил-5-(ацетиламино)-2-метил-2,3-дигидро-1,3,4-тиазол-2-ил}фенил]карбамат (2). Смесь 0,53 г (0,002 моль) тиосемикарбазона метил N-(4-ацетилфенил)карбамата (1) в 5 мл уксусного ангидрида кипятили 4 ч, охлаждали до 20 °С, выливали в воду со льдом, уксусную кислоту нейтрализовали твердым гидрокар-

бонатом натрия. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой, сушили на воздухе и очищали методом колоночной жидкостной хроматографии, сорбент – активированный силикагель марки Silicagel 100/400 мкм, элюент – хлороформ. Получили 0,62 г (89%), бесцветные кристал-

лы, т.пл. 137–138 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,10 с (3H, NHCOCH_3), 2,19 с (3H CH_3), 2,28 с (3H, NCOCH_3), 3,67 с (3H, NHCO_2Me), 7,27 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8,5 Гц), 7,41 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8,5 Гц), 9,65 с (1H, NHCO_2Me), 11,59 с (1H, NHCOMe). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 351 (2) $[\text{M}+1]^+$, 350 (8) $[\text{M}]^+$, 335 (3), 308 (5), 293 (43), 249 (11), 234 (3), 219 (3), 191 (14), 177 (8), 159 (9), 145 (6), 132 (6), 118 (5), 91 (8), 59 (12),

43 (100). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3330–3310 (NH), 1710 (C=O), 1640 (C=N), 1610, 1585, 1575 (C–C $_{\text{аром.}}$).

Найдено, %: C 51,27; H 4,93; N 15,89. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 51,43; H 5,14; N 16,00.

Метил N-[4-(1-{2-[4-фенил-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]гидразоно}этил)фенил]карбамат (3). Кипятили в течение 8 ч смесь 1,33 г (0,005 моль) тиосемикарбазона (1), 1,0 г (0,005 моль) фенацилброма и 0,82 г (0,01 моль) безводного ацетата натрия в 30 мл абсолютного этанола, осуществляя контроль за ходом реакции методом тонкослойной хроматографии. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавший кристаллический продукт отфильтровывали, промывали на фильтре водой (20 мл), сушили на воздухе и перекристаллизовывали из диоксана. Получили 1,37 г (75%) соединения (3), бесцветные кристаллы, т.пл. 189–190 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,35 с (3H, CH_3), 3,69 с (3H, NHCO_2Me), 7,06 с (1H, $\text{H}_{\text{тиазола}}$), 7,43–7,49 м (3H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7,57–7,62 м (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7,81–7,84 м (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 9,56 с (1H, NHCO_2Me), 10,12 с (1H, NH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3390–3310 (NH), 1710 (C=O), 1635 (C=N), 1610, 1585, 1575 (C–C $_{\text{аром.}}$).

Найдено, %: C 62,15; H 4,90; N 15,15. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 62,30; H 4,92; N 15,30.

Метил N-[4-{1-[2-(4-оксо-1,3-тиазолан-2-илиден)гидразоно]этил}фенил]карбамат (4) получали по приведенной выше методике кипячением в течение 7 ч смеси 1,33 г (0,005 моль) тиосемикарбазона (1) и 0,53 г (0,005 моль) монохлоруксусной кислоты в 30 мл этанола в присутствии 0,82 г (0,01 моль) безводного ацетата натрия. Получили 1,29 г (84%) соединения (4), бесцветные

кристаллы, т.пл. 252-254 °С (из смеси ацетон – вода, 3 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,35 с (3H, CH_3), 3,69 с (3H, NHCO_2Me), 3,90 д. д (1H, CH_2 , J 4,5, 16 Гц), 4,04 д. д (1H, CH_2 , J 4,5, 16 Гц), 7,44 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8,2 Гц), 7,78 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8,2 Гц), 9,57 с (1H, NHCO_2Me), 10,26 с (1H, NH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3390-3310 (NH), 1710 (C=O), 1635 (C=N), 1610, 1585, 1575 (C—C_{аром.}).

Найдено, %: C 50,84; H 4,60; N 18,26. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 50,98; H 4,58; N 18,30.

Метил N-[4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)фенил]карбамат (6). К перемешиваемому и нагретому до 60 °С раствору 1,25 г (0,005 моль) семикарбазона (5) в 20 мл ледяной уксусной кислоты добавляли порциями 0,56 г (0,005 моль) порошкообразного диоксида селена. Реакционную массу после добавления последней порции диоксида селена выдерживали при 60 °С и при перемешивании в течение 1 ч фильтровали в горячем состоянии, фильтрат выливали в 50 мл воды, образующийся осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой, сушили на воздухе и очищали методом колоночной жидкостной хроматографии, сорбент – активированный силикагель марки Silicagel 100/400 мкм, элюент – гексан – этилацетат, 4:1. Получили 1,1 г (78%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 126-128 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,69 с (3H, NHCO_2Me), 7,36 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8,6 Гц), 7,81 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8,6 Гц), 8,93 с (1H, H^5), 9,54 уш. с (1H, NHCO_2Me). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3310 (NH), 1710 (C=O), 1610, 1575 (C—C_{аром.}), 830 (C-Se-N).

Найдено, %: C 42,52; H 3,17; N 14,80. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$. Вычислено, %: C 42,56; H 3,19; N 14,90.

Метил N-[4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенил]карбамат (7). При охлаждении в бане со льдом к 1,25 г (0,005 моль) семикарбазона (5) постепенно добавляли 10 мл тионилхлорида, затем смесь нагревали на водяной бане 3 ч, охлаждали, добавляли 50 мл хлороформа, охлажденный насыщенный раствор карбоната натрия. Органический слой отделяли, промывали водой (50 мл), сушили безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли, остаток перекристаллизовывали из хлороформа. Получили 0,96 г (82%) соединения (7), кристаллы бежевого цвета, т.пл. 144-146 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,69 с (3H, NHCO_2Me), 7,67 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8,5 Гц), 7,75 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8,5 Гц), 8,89 с (1H, H^5),

9,65 уш. с (1H, NHCO_2Me). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3310 (NH), 1710 (C=O), 1610, 1575 (C—C_{аром.}).

Найдено, %: C 50,93; H 3,79; N 17,65. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 51,06; H 3,83; N 17,87.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (грант № 01201259085)

ЛИТЕРАТУРА

1. Великородов А.В. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. / Под ред. В.Г. Карцева. М.: IBS PRESS. 2003. Т. 2. С. 36-62; Velikorodov A.V. Selected methods for synthesis and modification of heterocycles. / Ed. V.G. Kartsev. M.: IBS PRESS. 2003. V. 2. P. 438-463 (in Russian).
2. Великородов А.В., Имашева Н.М., Куанчалиева А.К., Поддубный О.Ю. // ЖОрХ. 2010. Т. 46. Вып. 7. С. 975-979; Velikorodov A.V., Imasheva N.M., Kuanchaliev A.K., Poddubnyi O.Yu. // Zh. Org. Khim. 2010. V. 46. N 7. P. 975-979 (in Russian).
3. Ионов В.А., Темирбулатова С.И., Великородов А.В., Титова О.Л., Тихонов Д.А. // Изв. вузов. Химия и хим. технол. 2013. Т. 56. Вып. 2. С. 26-29; Ionova V.A., Temirbulatova S.I., Velikorodov A.V., Titova O.L., Tikhonov D.A. // Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol. 2013. V. 56. N 2. P. 26-29 (in Russian).
4. Saravanan S., Nithya A., Muthusubramanian S. // J. Heterocycl. Chem. 2006. V. 43. P. 149-155.
5. Witke S., Bielawski J., Bielawska A. // Polish. J. Chem. 1981. V. 55. P. 2589-2600.
6. Ando W., Tokitoh N. // Heteroatom Chem. 1991. P. 1-15.
7. Arsenyan P., Pudova O., Lukevics E. // Tetrahedron Lett. 2002. V. 43. N 27. P. 4817-4819.
8. Regitz M., Krill S. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1996. V. 99. P. 15-34.
9. Arsenyan P., Oberte K., Pudova O., Lukevics E. // Chem. Heterocycl. Comp. 2002. V. 38. N 12. P. 1437-1447.
10. Reid D.H. Comp. Heterocycl. Chem. Pergamon. Oxford. 1996. V. 4. P. 743-777.
11. Muges R., Du Momt W.-W., Sies U. // Chem. Rev. 2001. V. 101. N 7. P. 2125-2179.
12. Lalezari I., Shafiee A., Yalpani M. // Tetrahedron Lett. 1969. V. 58. P. 5105-5106.
13. Lalezari I., Shafiee A. // J. Org. Chem. 1971. V. 36. N 19. P. 2836-2838.
14. Lalezari I., Shafiee A., Yalpani M. // J. Org. Chem. 1973. V. 38. N 2. P. 338-340.
15. Kandeel M.M., El-Meligie S., Omar R.H., Roshdy S.A., Youssef K.M. // Chem. J. Pharm. Sci. 1994. N 3. P. 197-205.
16. Patil B.M., Badami B.V., Puranik G.S. // Indian J. Heterocycl. Chem. 1994. N 3. P. 193-196.
17. Padmavathi V., Sumathi R.P., Padmaja A. // J. Ecobiol. 2002. N 14. P. 9-12.