

**РЕАКЦИЙ (E)- (3-АРИЛ-3-ОКСОПРОП-1-ЕН-1-ИЛ)ТРИФЕНИЛФОСФОНІЙБРОМИДОВ С ПРОИЗВОДНЫМИ
ТИОМОЧЕВИНЫ**

**Р. Дж. ХАЧИКЯН, З. Г. ОВАКИМЯН, Э. О. КАРАМЯН,
А. А. БАЛЯН и Г. А. ПАНОСЯН**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

НАН Республики Армения

Армения 0014, Ереван, пр. Азатутян 26

E-mail: khachikyanraya@gmail.com

Показано, что незамещенная и замещенные тиомочевины с арилкетовинилфосфониевыми солями в одинаковых условиях реагируют как S-нуклеофилы, в отличие от арилкетовинил-пиридиниевых аналогов. Предложена альтернативная схема протекающих реакций, включающая первоначальную атаку нуклеофила по карбонильной группе.

Библ. ссылок 11.

В продолжение исследований реакций галогенидов β -ароилвинилтрифенилфосфония с бинуклеофилами, а также с целью синтеза гетероциклических соединений на их основе в представленной работе изучено взаимодействие β -ароилвинилтрифенил-фосфонийбромидов с тиомочевинами.

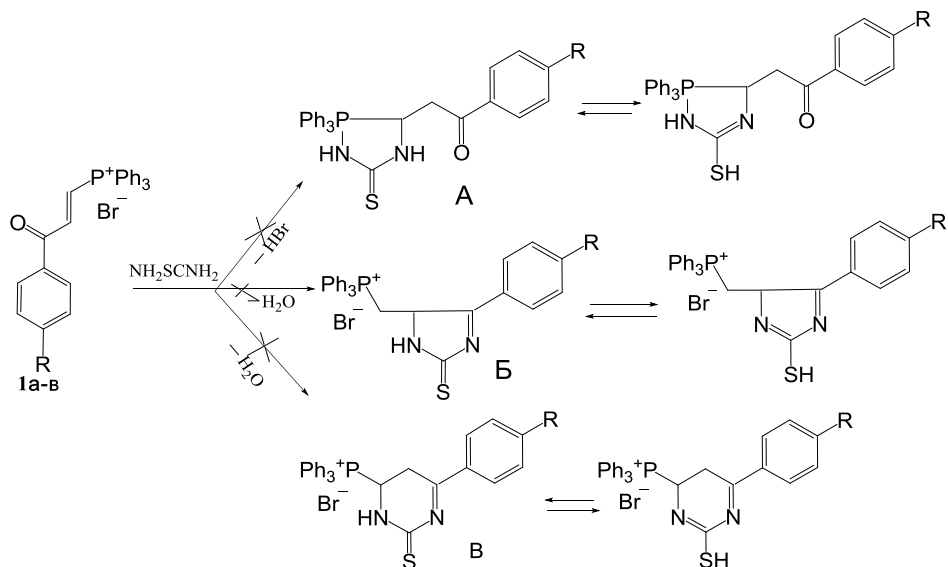
Из литературных данных известно, что в апротонных полярных и неполярных растворителях (толуол, ДМФА, ацетонитрил) тиомочевина, как правило, взаимодействует с такими непредельными соединениями как N-нуклеофил [1-4].

Действительно, недавно нами было показано, что тиомочевина и ее N,N'-дифенил-производное с E-(3-арил-3-оксопроп-1-ен-1-ил)пиридинийбромидом в растворе ацетонитрила, либо толуола реагируют как N-нуклеофилы, приводя, вследствие дальнейшей трансформации, соответственно к Z-4-арил-2-[(β -ароилвинил)сульфанил]-пиримидинам и 2-арил-5-ароил-1-фенилпиридинийбромидам [5].

Учитывая наличие в структуре солей **1a-v** трех активных реакционных центров и приведенные выше литературные данные нами рас-

смагивались следующие вероятные схемы превращений под действием тиомочевины. (схема 1):

Схема 1



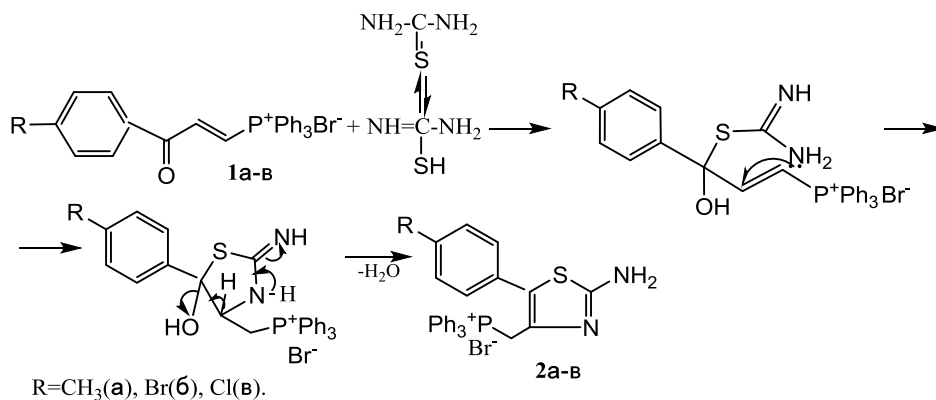
- 1) Нуклеофильная атака аминной группы тиомочевины по α -положению двойной связи исходных солей **1a-b** с последующей циклизацией в производные фосфорсодержащих тиогидантоинов (путь А).
- 2) Атака аминной группы тиомочевины по карбонильному атому углерода с последующей циклизацией в производные тиогидантоина с атомом фосфора в боковой цепи (путь Б).
- 3) Атака аминной группы тиомочевины по α -расположенному углеродному атому с последующей конденсацией за сч.т второй аминогруппы и образованием производных дигидротиопиримидинов (путь В).

Однако, как оказалось, взаимодействие тиомочевины с фосфониевыми солями **1a-b** протекает иначе и приводит к образованию [2-амино-5-арилтиазол(1,3)-4-илметил]три-фенилфосфонийбромидов **2a-b** [6].

Работы ряда авторов посвящены изучению взаимодействия кетовинилфосфониевых солей с нуклеофильными реагентами. Авторами работ [7-9] было отмечено, что атака нуклеофила происходит по β -углеродному, по отношению к фосфору, атому в противоположность реакциям с β -хлорвинилкетонами и β -ацилвиниламмониевыми солями. Такое различие в поведении сходно построенных соединений, по мнению авторов, связано с наличием у атома фосфора вакантных d-орбиталей, стабилизирующих промежуточно образующиеся илиды за

счет существования мезомерной иленовой формы. Установлено также, что аналогично, т. е. с β -атакой, взаимодействуют также тиомочевина и тиацетамид. С другой стороны известно, что в кетовинилфосфониевых солях этиленовая связь значительно дезактивирована из-за сильного $-I$ эффекта трифенил-фосфониевой группировки, и соль **1** практически не вступает в реакции электрофильного присоединения по этиленовой связи, в частности с галогенами, даже в достаточно жестких условиях [10]. На основании приведенных данных мы пришли к выводу, что предположение авторов в пользу возможности вступления в реакцию нуклеофила с первоначальной атакой по β -углеродному атому двойной связи отмеченных солей, обусловленной наличием у атома фосфора вакантных d -орбиталей, не может служить единственным аргументом. В качестве возможной альтернативы образования продуктов **2a-в** теоретически не исключено протекание реакции с первоначальной атакой нуклеофила по карбонильному атому углерода.

Схема 2



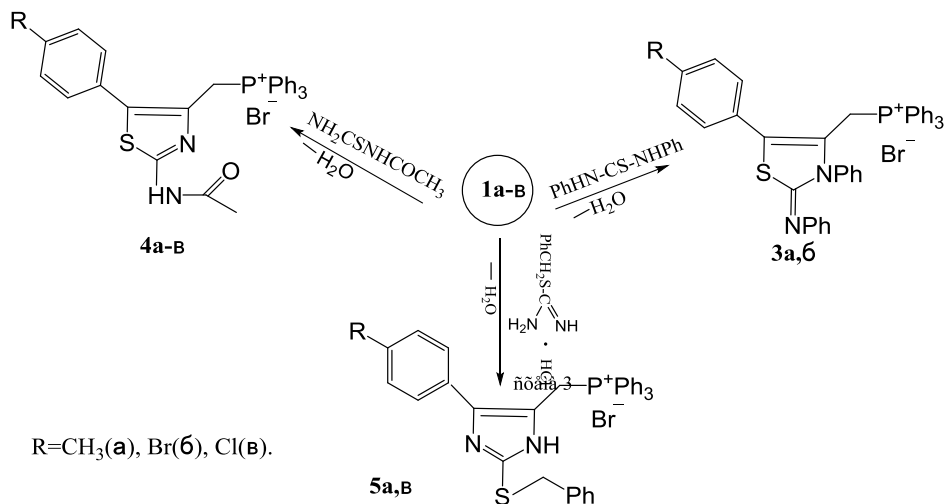
Как следует из предложенной схемы, по-видимому, тиомочевина изомеризуется в изотиомочевину с последующей атакой атома серы по карбонильному углеродному атому. Далее осуществляется присоединение по Кневенагелю и внутримолекулярное нуклеофильное присоединение аминной группы по β -углеродному атому двойной связи, сопровождающееся прототропной изомеризацией и дегидратацией с образованием соединений **2a-в**. (схема 2)

В продолжение этих исследований изучены также реакции с замещенными тиомочевинами. Полученные соединения могут представлять не только самостоятельный интерес для биологических исследований, но и стать оригинальными исходными веществами для структурных модификаций, приводящих к новым биоактивным соединениям.

Осуществлены реакции солей **1a-в** с N,N' -дифенил-, N -ацилтиомочевинами, а также с S -бензилизотиомочевинной. Приведенная

выше схема в полной мере может относиться и к замещенным тиомочевинам (схема 3).

Схема 3



Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P сняты при 303 К на приборе "Mercury-300" Varian с рабочими частотами 300.08,75.46 и 121.75 МГц, соответственно. Химические сдвиги приведены относительно ТМС (^1H и ^{13}C) и H_3PO_4 (^{31}P). Температуры плавления определяли на нагревательном столике "Boetius". Элементный анализ выполняли методом Дюма-Прегля для N и титрованием для Br.

Соединения **1a-в** получены по методике [11].

Общая методика получения соединений 2a-в, 3a,b, 4a-в. Смесь 0.0015 моля солей **1a-в** и 0.1 г, 0.18 г, 0.34 г (0.0015 моля) соответственно тиомочевина, дифенилтиомочевина и ацилтиомочевина кипятили 7-8 ч в 10 мл ацетонитрила или толуола. Ацетонитрильный (толуольный) фильтрат пересаждали диэтиловым эфиром. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали эфиром и высушивали в вакууме. Для очистки продукт реакции обрабатывали безводным ацетоном. Не растворившийся в ацетоне осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и высушивали в вакууме.

Общая методика получения соединений 5a,в. Смесь 0.0015 моля солей **1a,в** и 0.3 г (0.0015 моля) S-бензилизотиомочевина кипятили 7-8 ч в 10 мл ацетонитрила. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали горячим ацетонитрилом и высушивали в вакууме.

[2-Амино-5-п-толилтиазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфоний-бромид(2a). Выход, 80.5 %, т.пл. 230-231 $^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 / CCl_4 , 1:3), δ , м.д., Гц: 2.26 (с, 3H, CH_3), 5.12 (д, 2H, CH_2 , $J=13.2$), 6.90-

6.95 (м, 2H, C₆H₄), 7.00-7.05 (м, 2H, C₆H₄), 7.23 (ш, 2H, NH₂), 7.60-7.76 (м, 12H, PPh₃), 7.86-7.93 (м, 3H, PPh₃) . Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 26.10. Найдено, %: N 5.18; Br 14.71. C₂₉H₂₆BrN₂PS. Вычислено, %: N 5.14; Br 14.65.

[2-Амино-5-п-бромбензилтиазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфонийбромид(2б). Выход, 88.9%, т.пл. 238-239⁰С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆ / CCl₄,1:3), δ_{м.д.}, Гц: 5.18 (уш. д, 2H, CH₂, J=13.5), 7.00-7.05 (м, 2H, C₆H₄), 7.25 (ш, 2H, NH₂), 7.37-7.42 (м, 2H, C₆H₄), 7.62-7.75 (м, 12H, PPh₃), 7.85-7.92 (м, 3H, PPh₃) . Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆ / CCl₄, 1:3), δ_{м.д.} 22.0 (д, CH₂, J=50), 104.0 (д, J= 10.8), 117.2 (д, 3C, J=84.9), 121.9, 130.2 (д, 6C, J=12.6), 130.3 (2C), 131.3 (2C), 133.8 (д, 6C, J=10.0), 135.2 (д, 3C, J=2.9), 167.4(д, J_{P,C}=2.0). Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 26.09. Найдено, %: N 4.54; Br 13.13. C₂₈H₂₃Br₂N₂PS. Вычислено, %: N 4.59; Br 13.11.

[2-Амино-5-п-хлорбензилтиазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфонийбромид(2в). Выход, 93%, т.пл. 233-234⁰С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆/CCl₄,1:3), δ, м.д., Гц: 5.48 (д, 2H, CH₂, J=13.3), 7.18-7.27 (м, 4H, C₆H₄), 7.63-7.77 (м, 12H, PPh₃), 7.81-7.89 (м, 3H, PPh₃), 7.75 (ш, 2H, NH₂) . Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆ / CCl₄,1:3), δ_{м.д.} 22.1 (д, CH₂, J_{P,C}=49.0), 104.0 (д, SCCH₂ PPh₃, J_{P,C}=8.0), 116.9 (д, 3C, Cⁱ PPh₃, J_{P,C}=84.5), 128.2 (2CH, C₆H₄Cl), 129.7 (д, 6H, C^o PPh₃, J_{P,C}=12.6), 129.8 (2H, C₆H₄Cl), 133.6 (д, 6H, C^m PPh₃, J_{P,C} =10.2), 134.7 (д, 3CH, CH^p, PPh₃, J_{P,C}=3.0), 167.5(д, NC₆H₄Cl J_{P,C}=2.0), 167.5 (NCNH₂) . Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 25.65. Найдено, %: N 4.92; Br 14.17. C₂₈H₂₃BrClN₂PS. Вычислено, %: N 4.95; Br 14.14.

[2-Фенилимино-3-фенил-5-п-толилтиазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфонийбромид(3а). Выход, 67%, т.пл. 215-216⁰С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆ CCl₄,1:3), δ, м.д., Гц: 2.25 (с, 3H, CH₃), 4.96 (д, 2H, CH₂, J_{P,H} =13.2), 6.48-6.53 (м, 2H, Ar), 6.70-6.75 (м, 2H, Ar), 6.82-6.87 (м, 2H, Ar), 6.91-6.97 (м, 1H, Ar), 7.04-7.09 (м, 2H, Ar), 7.15-7.26 (м, 5H, Ar), 7.67-7.76 (м, 12H) и 7.84-7.91 (м, 3H, PPh₃) . Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 20.87. Найдено, %: N 3.98; Br 11.59. C₄₁H₃₄BrN₂PS. Вычислено, %: N 4.01; Br 11.47.

[2-Фенилимино-3-фенил-5-п-бромбензилтиазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфонийбромид(3б). Выход, 56%, т.пл. 245-246⁰С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆ / CCl₄,1:3), δ, м.д., Гц: 5.21 (д, 2H, CH₂, J=13.7), 6.77-6.82 (м, 2H, C₆H₄Br), 7.00-7.20 (м, 5H, Ar), 7.26-7.46 (м, 7H, Ar), 7.67-7.91 (м, 15H, PPh₃) . Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 25.34. Найдено, %: N 3.61; Br 10.54. C₄₀H₃₁Br₂N₂PS. Вычислено, %: N 3.67; Br 10.49.

[2-Ациламино-5-п-толилтиазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфонийбромид(4а). Выход, 62%, т.пл. 253-254⁰С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆ / CCl₄,1:3), δ, м.д., Гц: 2.11 (с, 3H, COCH₃), 2.33 (с, 3H, CH₃), 5.48 (д, 2H, CH₂ J_{P,H}=13.7), 7.02-7.11 (м, 4H, C₆H₄), 7.60-7.72 (м, 12H) и 7.80-7.89

(м, 3H, PPh₃), 12.18 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆ / CCl₄,1:3), δ_{м.д.} 20.6 (CH₃), 21.9 (CH₃), 22.2 (д, CH₂, J_{PC}= 47.8), 108.9 (д, J_{PC}= 10.4), 117.2 (д, 3·C, P-C, J_{PC}= 84.6), 127.8 (2·CH, C₆H₄), 128.6 (2·CH, C₆H₄), 129.7 (д, 6·CH, C^o PPh₃, J_{PC}=12.6), 130.6 (д, J_{PC}= 2.8), 133.5 (д, 6·H, C^m, J_{PC}=10.0 PPh₃), 134.7 (д, 3·H, C^p, J_{PC}=3.0 PPh₃), 136.7, 150.1 (д, J_{PC}=8.8), 156.7 (д, J_{PC}=2.5), 167.8 (CO). Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 22.00. . Найдено, %: N 4.07; Br 13.83. C₃₁H₂₈BrN₂OPS. Вычислено, %: N 4.77; Br 13.62.

[2-Ациламино-5-п-бромбензилтиазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфонийбромид-(4б). Выход, 71.4%, т.пл. 260-261^oC. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆/CCl₄,1:3), δ, м.д., Гц: 2.10 (с, 3H, CH₃), 5.60 (д, 2H, CH₂, J=13.6), 7.18-7.40 (м, 4H, C₆H₄), 7.60-7.76 (м, 12H, PPh₃) и 7.80-7.85 (м, 3H, PPh₃), 12.20 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 22.05. Найдено, %: N 4.34; Br 12.23. C₃₀H₂₅Br₂N₂OPS. Вычислено, %: N 4.29; Br 12.26.

[2-Ациламино-5-п-хлорбензилтиазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфонийбромид-(4в). Выход, 70.0%, т.пл. 254-255^oC. Спектр ЯМР ¹H(ДМСО-d₆/CCl₄,1:3), δ, м.д., Гц: 2.12 (с, 3H, CH₃), 5.58 (д, 2H, CH₂, J=13.6), 7.16-7.34 (м, 4H, C₆H₄), 7.58-7.74 (м, 12 H) и 7.79-7.87 (м, 3H, PPh₃), 12.21 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆ / CCl₄,1:3), δ_{м.д.} 21.8 (д, CH₂, J_{PC}=48.2), 21.9 (CH₃), 109.9 (д, J_{PC}=10.6), 117.1 (д, 3C, Cⁱ PPh₃, J_{PC}= 85.0), 128.0 (2CH, C₆H₄Cl), 129.59 (2CH, C₆H₄Cl), 129.60 (д, 6CH, C^o PPh₃, J_{PC} =12.4), 132.1 (д, J_{PC}=2.7), 132.6, 148.6 (д, J_{PC}=9.0), 133.6 (д, 6CH, C^mPPh₃, J_{PC}=10.0), 134.7 (д, 3CH, C^p PPh₃, J_{PC}=2.8), 148.6(д, J_{PC}=9.0), 167.9 (CO). Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 22.28. Найдено, %: N 4.56; Br 13.10. C₃₀H₂₅BrClN₂OPS. Вычислено, %: N 4.60; Br 13.16.

[2-(Бензил)сульфанил-5-п-толилимидазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфоний-бромид(5а). Выход, 52%, т.пл. 225-256^oC. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆/CCl₄,1:3), δ, м.д., Гц: 2.30 (с, 3H, CH₃), 4.53 (с, 2H, SCH₂), 5.27 (д, 2H, PCH₂, J_{PH}= 13.6), 6.97-7.11 (м, 4H, C₆H₄), 7.29-7.46 (м, 5H, C₆H₅), 7.62-7.75 (м, 12H) и 7.84-7.93 (м, 3H, PPh₃), 9.28 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 21.20. Найдено, %: N 4.40; Br 12.55. C₃₆H₃₂BrN₂PS. Вычислено, %: N 4.38; Br 12.59.

[2-(Бензил)сульфанил-5-п-хлорбензилимидазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфонийбромид(5в). Выход, 48.5%, т.пл. 228-229^oC. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆/CCl₄,1:3), δ, м.д., Гц: 4.49 (с, 2H, SCH₂), 5.41 (д, 2H, PCH₂, J_{PH} =13.6), 7.20-7.28 (м, 4H, C₆H₄Cl), 7.29-7.38 (м, 3H) и 7.40-7.45 (м, 2H, C₆H₅), 7.63-7.75 (м, 12H) и 7.83-7.90 (м, 3H, PPh₃), 9.23 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 21.4. Найдено, %: N 4.23; Br 12.28. C₃₅H₂₉.BrClN₂PS. Вычислено, %: N 4.27; Br 12.20.

ԹԻՈՄԻԶԱՆՅՈՒԹԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՆԵՏ (E)-(3-ԱՐԻԼ-ՕՔՍՈՊՐՈՊ-1-ԵՆ-1-ԻԼ) ՏՐԻՖԵՆԻԼՖՈՍՖՈՆԻՈՒՄԲՐՈՄԻԴՆԵՐԻ ՓՈԽԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Ռ. Զ. ԽԱԶԻԿՅԱՆ, Զ. Ն. ՀՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Է. Օ. ԿԱՐԱՄՅԱՆ,
Ա. Ա. ԲԱԼՅԱՆ և Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ**

Ցույց է տրվել, որ չտեղակալված և տեղակալված թիոմիզանյութերը արիլկետովինիլ-ֆոսֆոնիումային աղերի հետ նույն պայմաններում, ի տարբերություն նմանակ պիրիդինումային աղերի, փոխազդում են որպես S-նուկլեոֆիլներ:

Մեր կողմից առաջարկվել է ընթացող փոխազդեցության այլընտրանքային սխեմա, ըստ որի փոխազդեցությունը սկսվում է կարբոնիլ խմբի վրա նուկլեֆիլի հարձակումով:

STUDY OF THE REACTIONS OF (E)-(3-ARYL-3-OXOPROP-1-EN-1-YL)TRIPHENYLPHOSPHONIUM BROMIDES WITH THIOUREA DERIVATIVES

**R. J. KHACHIKYAN, Z. G. HOVAKIMYAN, E. O. KARAMYAN,
A. A. BALYAN and H. A. PANOSYAN**

The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: khachikyanraya@gmail.com

It has been shown that unsubstituted and substituted thioureas with aryl ketovinyl phosphonium salts under similar conditions react as S-nucleophiles as distinct from aryl ketovinyl pyridinium analogs. An alternative scheme for the proceeding reactions is proposed, including the initial nucleophilic attack on the carbonyl group.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Lorand T., Szobo D., Neszmelyi A. // Acta Chem. Acad. Sc Hung., 1977, v. 93, №1, p. 51.
- [2] Deshpande S.M., Mukerjee A.K. // Curr. Sci. (India). 1972, v. 41, №4, p. 139.
- [3] Хачикян Р.Дж., Аташян С.М., Азбалаян С.Г. // Арм. хим. ж., 1981, т.34, №9, с.775.
- [4] Хачикян Р.Дж., Сафарян Э.В., Аташян С.М., Азбалаян С.Г. // Арм. хим. ж., 1986, т. 39, №2, с. 453.
- [5] Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. // ЖОХ, 2016, т. 86, вып. 7, с. 1095. DOI: 10.1134/S1070363216070070. (Khachikyan, R.Dzh., Ovakimyan, Z.G., Panosyan, G.A., Tamazyan, R.A., and Ayvazyan, A.G., Russ. J. Gen. Chem., 2016, v. 86, №7, p.1078).
- [6] Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Карамян Э.О. / Тезисы VI научной конференции Армянского химического общества, 7-11 октября 2019, Ереван, с. 114.
- [7] Zbiral E., Bauer E. // Tetrahedron, 1972, v. 28, № 15, p. 4189.
- [8] Zbiral E. // Tetrahedron, 1970, №58, p. 5107.
- [9] Zbiral E. // Drescher M. // Synthesis, 1988, №9, p.735.
- [10] Мегера И.В., Лебедев Л.Б., Шевчук М.И. // ЖОХ, 1981, т. 51, вып.1, с. 54.
- [11] Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Инджикян М.Г. // ЖОХ, 2014, т. 84, вып. 3, с.453. DOI: 10.1134/S1070363214030177. (Khachikyan R.Dzh., Ovakimyan Z.G., Panosyan G.A., and Indzikyan, M.G., Russ. J. Gen. Chem., 2014, v. 84, №3, p.511).