

Посвящается 80-летию  
профессора Леонида Исааковича Беленького

Г. А. Газиева\*, М. И. Стручкова, Н. Г. Колотыркина

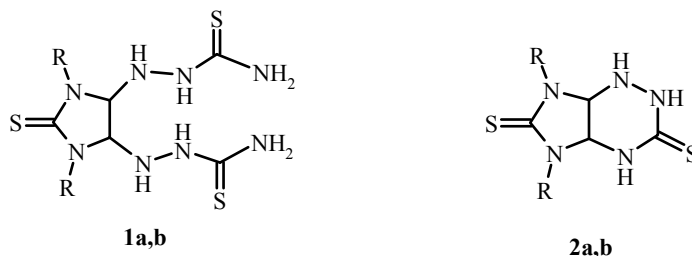
**α-ТИОУРЕИДОАЛКИЛИРОВАНИЕ  
4-АЛКИЛ- И 4-ФЕНИЛТИОСЕМИКАРБАЗИДОВ**

Неизвестные ранее 1,3-диалкил-4,5-бис[4-алкил(фенил)тиосемикарбазидо]-имидазолидин-2-тионы и 4,5,7-триалкилпергидроимидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3,6-дитионы синтезированы α-тиоуреидоалкилированием 4-алкил(фенил)тиосемикарбазидов 1,3-диалкил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионами.

**Ключевые слова:** 4-алкил(фенил)тиосемикарбазиды, 1,3-диалкил-4,5-бис-(4-алкил(фенил)тиосемикарбазидо)имидазолидин-2-тионы, 1,3-диалкил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионы, α-тиоуреидоалкилирование.

Тиосемикарбазиды на протяжении многих лет представляют значительный интерес для синтетической органической химии. Они легко доступны и, благодаря наличию нескольких активных реакционных центров, широко используются в качестве многоцелевых реагентов в органическом синтезе, в частности, в синтезах биологически активных тиосемикарбазонов и азот- и серусодержащих гетероциклических соединений: тиазолов, тиadiaзолов, триазолов, пиразолов, тиadiaзинов, пиримидинов и т. д. [1–6]. На основе тиосемикарбазидов получены вещества с противораковым [1, 2, 7], противопаразитарным [3, 4] и противомикробным [5, 6] действием.

Ранее мы начали исследование реакции α-тиоуреидоалкилирования тиосемикарбазидов, в результате которого были получены 1,3-диалкил-4,5-бис(тиосемикарбазидо)имидазолидин-2-тионы **1a,b** и 5,7-диалкилпергидроимидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3,6-дитионы **2a,b** [8].

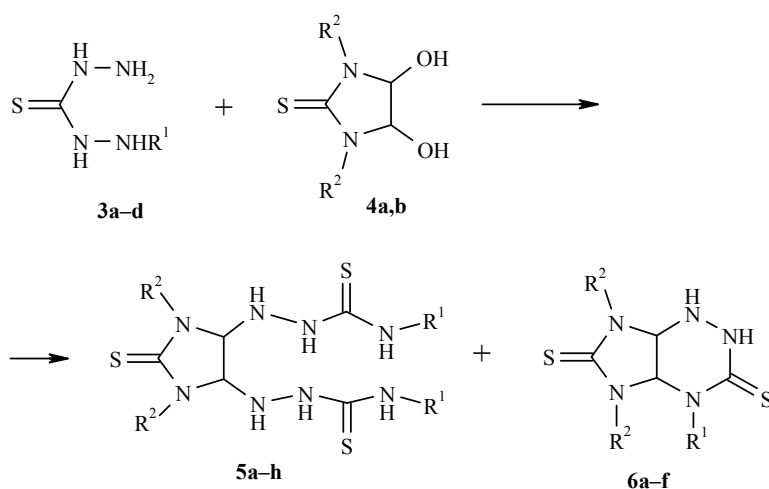


**1, 2 a** R = Me, **b** R = Et

В настоящей работе изучены взаимодействие 4-алкил- и 4-фенилтио-

266

семикарбазидов **3a–d** с 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионами **4a,b** и влияние заместителя в положении 4 тиосемикарбазидов **3** на направление и выходы продуктов реакции.  $\alpha$ -Тиoureидоалкилирование проводили при 50–90 °С в условиях катализа HCl в воде, изопропиловом спирте или их смеси в зависимости от растворимости тиосемикарбазидов. Наилучшие выходы 1,3-диалкил-4,5-бис(4-алкил(фенил)тиосемикарбазидо)имидазолидин-2-тионов **5a–h** (70–82%) достигаются при проведении реакции при 70–80 °С в течение 2 ч. При более низкой температуре через 24 ч в реакционной смеси остается около 40% непрореагировавших исходных соединений **3a–d** и **4a,b**. При 90 °С из дигидроксиимидазолидинтионов **4a,b** образуется 30–35% 1,3-диалкил-2-тиоксоимидазолидин-4-онов (тиогидантоинов [8]), что приводит к снижению выходов соединений **5a–h**.



**3a, 5a,b, 6a,b** R<sup>1</sup> = Me, **3b, 5c,d, 6c,d** R<sup>1</sup> = Et, **3c, 5e,f, 6e,f** R<sup>1</sup> = *i*-Bu, **3d, 5g,h** R<sup>1</sup> = Ph;  
**4a, 5a,c,e,g, 6a,c,e** R<sup>2</sup> = Me, **4b, 5b,d,f,h, 6b,d,f** R<sup>2</sup> = Et

В реакции соединений **4a,b** с тиосемикарбазидом **3a**, кроме производных **5a,b**, образуются также имидазотриазины **6a,b** с выходами 2–5%. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H упаренных досуха реакционных масс дигидроксиимидазолидинтионов **4a,b** и тиосемикарбазидов **3b,c** наряду с сигналами соединений **5c–f** наблюдаются сигналы 4,5,7-триалкилпергидроимидазо-[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3,6-дитионов **6c–f** слабой интенсивности (характерны мультиплеты мостиковых протонов СН при 5.25–5.42 и синглеты протонов двух групп NH при 5.7–5.8 и 9.4–9.6 м. д.)

Таким образом, характер заместителя в положении 4 тиосемикарбазидов не оказывает большого влияния на выходы продуктов реакции **5a–h**, которые при удлинении и разветвлении алкильной цепи в положении 4 исходного тиосемикарбазидов снижаются незначительно (табл. 1). Ранее

Т а б л и ц а 1

Характеристики и масс-спектры\* высокого разрешения соединений **5a–h** и **6a,b**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С (разл.)	Выход, %
		C	H	N	S		
<b>5a</b>	C <sub>9</sub> H <sub>20</sub> N <sub>8</sub> S <sub>3</sub>					255–257	77–79
<b>5b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>24</sub> N <sub>8</sub> S <sub>3</sub>					205–207	80–82
<b>5c</b>	C <sub>11</sub> H <sub>24</sub> N <sub>8</sub> S <sub>3</sub>					232–234	74–76
<b>5d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>28</sub> N <sub>8</sub> S <sub>3</sub>					225–227	74–77
<b>5e</b>	C <sub>15</sub> H <sub>32</sub> N <sub>8</sub> S <sub>3</sub>	<u>42.74</u> 42.83	<u>7.69</u> 7.67	<u>26.71</u> 26.64	<u>22.78</u> 22.87	216–218	71–74
<b>5f</b>	C <sub>17</sub> H <sub>36</sub> N <sub>8</sub> S <sub>3</sub>	<u>45.66</u> 45.50	<u>8.13</u> 8.09	<u>24.91</u> 24.97	<u>21.37</u> 21.44	184–186	73–76
<b>5g</b>	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>8</sub> S <sub>3</sub>	<u>49.49</u> 49.54	<u>5.27</u> 5.25	<u>24.38</u> 24.33	<u>20.79</u> 20.88	186–189	70–73
<b>5h</b>	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>8</sub> S <sub>3</sub>					196–198	71–74
<b>6a</b>	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	<u>36.39</u> 36.34	<u>5.72</u> 5.66	<u>30.23</u> 30.27	<u>27.61</u> 27.72	262–264	2–5
<b>6b</b>	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	<u>41.62</u> 41.67	<u>6.68</u> 6.61	<u>27.05</u> 27.00	<u>24.60</u> 24.72	230–232	2–5

\* Масс-спектр:

**5a** – найдено,  $m/z$  359.0867 [M+Na]<sup>+</sup>; вычислено, [M+Na]<sup>+</sup> 359.0865;

**5b** – найдено,  $m/z$  387.1177 [M+Na]<sup>+</sup>; вычислено, [M+Na]<sup>+</sup> 387.1178;

**5c** – найдено,  $m/z$  387.1182 [M+Na]<sup>+</sup>; вычислено, [M+Na]<sup>+</sup> 387.1178;

**5d** – найдено,  $m/z$  391.1521 [M–H]<sup>–</sup>; вычислено, [M–H]<sup>–</sup> 391.1515;

**5h** – найдено,  $m/z$  487.1527 [M–H]<sup>–</sup>; вычислено, [M–H]<sup>–</sup> 487.1515

нами были получены имидазотриазины **2a,b**, не замещённые по атому N(4), с выходами 5–15% [8]. Выход 4-замещённых имидазотриазин **6** снижается. 4-Метилпроизводные **6a,b** образуются с выходами 2–5%, 4-этил- (**6c,d**) и 4-изобутилпроизводные **6e,f** – в следовых количествах, 4-фенилимидазотриазины в изученных условиях не образуются.

Соединение **5b** исследовано на цитотоксическую активность в Институте технической химии УрО РАН по отношению к линиям клеток MS (меланома человека) и A549 (мелкоклеточный рак легкого человека). Изученное соединение проявило слабую цитотоксическую активность по отношению к линии клеток MS (ИК<sub>50</sub> = 238.47 ± 24.19 мкМ/л) и не проявило активности в отношении линии A549.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Bruker AM300 (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI) [9]. Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре 4500 В) или отрицательных (напряжение на капилляре 3200 В) ионах. Диапазон сканирования масс 50–3000 Д, калибровка – внешняя или внутренняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka). Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в метаноле, скорость потока – 3 мкл/мин. Газ-распылитель – азот (4 л/мин), температура интерфейса – 180 °С. Температура

плавления определялась на приборе GALLENKAMP фирмы Sanyo.

1,3-Диалкил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионы синтезированы по разработанным ранее методикам из 1,3-диалкилмочевин и глиоксаля [10]. 4-Алкил-(фенил)тиосемикарбазиды получены из гидразина и соответствующего алкил-(фенил)изотиоцианата [11].

**1,3-Диалкил-4,5-бис[4-алкил(фенил)тиосемикарбазидо]имидазолидин-2-тионы 5a-h и 4,5,7-триалкилпергидроимидазо[4,5-e]-1,2,4-триазин-3,6-дитионы 6a,b** (общая методика). К раствору 5 ммоль 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона **4a** или **4b** и 10 ммоль соответствующего тиосемикарбазид **3a-d** в 10 мл воды (для соединений **5a-d**), 2-пропанола (для соединений **5g,h**) или смеси 7 мл воды и 3 мл 2-пропанола (для соединений **5e,f**) добавляют 2 капли конц. HCl и перемешивают 2 ч при 70–80 °С. Выпавший осадок соединений **5c-h** и смеси соединений **5a,b** и **6a,b** после охлаждения реакционной смеси отфильтровывают и перекристаллизовывают из метанола. Соединения **5a,b** и **6a,b** разделяют дробной кристаллизацией из метанола.

Т а б л и ц а 2

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединений **5a-h** и **6a,b**

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)
<b>5a</b>	2.93 (6H, д, J = 4.3, NCH <sub>3</sub> ); 2.98 (6H, с, NCH <sub>3</sub> ); 4.15 (2H, с, CH); 6.04 (2H, с, NH); 8.10 (2H, к, J = 4.3, NH); 8.80 (2H, с, NH)
<b>5b</b>	0.92 (6H, т, J = 6.8, CH <sub>3</sub> ); 2.92 (6H, д, J = 4.0, CH <sub>3</sub> ); 3.19–3.25 (2H, м, NCH <sub>2</sub> ); 3.86–3.93 (2H, м, NCH <sub>2</sub> ); 4.27 (2H, с, CH); 6.01 (2H, с, NH); 8.03 (2H, к, J = 3.9, NH); 8.69 (2H, с, NH)
<b>5c</b>	1.08 (6H, т, J = 6.9, CH <sub>3</sub> ); 2.99 (6H, с, NCH <sub>3</sub> ); 3.45–3.55 (4H, м, NCH <sub>2</sub> ); 4.20 (2H, с, CH); 6.01 (2H, с, NH); 8.08 (2H, уш. с, NH); 8.74 (2H, с, NH)
<b>5d</b>	0.95 (6H, т, J = 6.9, CH <sub>3</sub> ); 1.09 (6H, т, J = 7.0, CH <sub>3</sub> ); 3.18–3.28 (2H, м, NCH <sub>2</sub> ); 3.42–3.59 (4H, м, 2NCH <sub>2</sub> ); 3.86–3.98 (2H, м, NCH <sub>2</sub> ); 4.33 (2H, с, CH); 5.97 (2H, с, NH); 7.99 (2H, уш. с, NH); 8.55 (2H, с, NH)
<b>5e</b>	0.85 (12H, д, J = 6.5, CH <sub>3</sub> ); 1.87–1.96 (2H, м, CH); 3.00 (6H, с, NCH <sub>3</sub> ); 3.22–3.31 (4H, м, NCH <sub>2</sub> ); 4.27 (2H, с, CH); 6.05 (2H, с, NH); 7.98 (2H, уш. с, NH); 8.77 (2H, с, NH)
<b>5f</b>	0.86 (12H, д, J = 6.5, CH <sub>3</sub> ); 0.95 (6H, т, J = 6.6, CH <sub>3</sub> ); 1.87–1.95 (2H, м, CH); 3.22–3.32 (6H, м, 3NCH <sub>2</sub> ); 3.87–3.98 (2H, м, NCH <sub>2</sub> ); 4.38 (2H, с, CH); 6.03 (2H, с, NH); 7.92 (2H, уш. с, NH); 8.63 (2H, с, NH)
<b>5g</b>	3.08 (6H, с, NCH <sub>3</sub> ); 4.47 (2H, с, CH); 6.40 (2H, с, NH); 7.15 (2H, т, J = 7.1, H Ph); 7.31 (4H, т, J = 7.5, H Ph); 7.50 (4H, уш. с, H Ph); 9.28 (2H, с, NH); 9.83 (2H, с, NH)
<b>5h</b>	0.99–1.05 (6H, м, CH <sub>3</sub> ); 3.27–3.34 (2H, к, J = 7.1, NCH <sub>2</sub> ); 3.96–4.03 (2H, к, J = 7.1, NCH <sub>2</sub> ); 4.55 (2H, с, CH); 6.38 (2H, с, NH); 7.17 (2H, т, J = 6.9, H Ph); 7.33 (4H, т, J = 7.4, H Ph); 7.50 (4H, д, J = 6.4, H Ph); 9.21 (2H, с, NH); 9.80 (2H, с, NH)
<b>6a</b>	2.95 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 3.07 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 3.29 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 5.25–5.36 (2H, м, CH); 5.83 (1H, с, NH); 9.50 (1H, с, NH)
<b>6b</b>	1.05–1.11 (6H, м, CH <sub>3</sub> ); 3.28 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 3.31–3.71 (4H, м, NCH <sub>2</sub> ); 5.33–5.42 (2H, м, CH); 5.77 (1H, с, NH); 9.49 (1H, с, NH)

Т а б л и ц а 3

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C соединений **5a-h** и **6a,b**

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д.
<b>5a</b>	30.6 (NCH <sub>3</sub> ), 32.1 (NCH <sub>3</sub> ), 76.4 (CH), 182.1 (C=S), 183.0 (C=S)
<b>5b</b>	11.4 (CH <sub>3</sub> ), 30.6 (NCH <sub>3</sub> ), 37.6 (NCH <sub>2</sub> ), 73.0 (CH), 180.4 (C=S), 183.1 (C=S)
<b>5c</b>	14.6 (CH <sub>3</sub> ), 32.1 (NCH <sub>3</sub> ), 37.9 (NCH <sub>2</sub> ), 76.6 (CH), 181.9 (C=S), 182.1 (C=S)
<b>5d</b>	11.4 (CH <sub>3</sub> ), 14.7 (CH <sub>3</sub> ), 37.6 (NCH <sub>2</sub> ), 37.8 (NCH <sub>2</sub> ), 73.1 (CH), 180.3 (C=S), 181.9 (C=S)
<b>5e</b>	20.0 (CH <sub>3</sub> ), 27.8 (CH), 32.0 (NCH <sub>3</sub> ), 50.5 (NCH <sub>2</sub> ), 76.7 (CH цикл.), 182.1 (C=S), 182.4 (C=S)
<b>5f</b>	12.2 (CH <sub>3</sub> ), 20.6 (CH <sub>3</sub> ), 28.4 (CH), 38.2 (NCH <sub>2</sub> ), 51.1 (NCH <sub>2</sub> ), 74.0 (CH цикл.), 180.9 (C=S), 183.1 (C=S)
<b>5g</b>	32.2 (NCH <sub>3</sub> ), 76.6 (CH), 124.9, 125.5, 128.0, 138.9 (все Ph), 181.2 (C=S), 182.3 (C=S)
<b>5h</b>	11.6 (CH <sub>3</sub> ), 37.6 (NCH <sub>2</sub> ), 72.9 (CH), 125.0, 125.5, 128.0, 138.9 (все Ph), 180.5 (C=S), 181.4 (C=S)
<b>6a</b>	31.2 (NCH <sub>3</sub> ), 33.5 (NCH <sub>3</sub> ), 40.1 (NCH <sub>3</sub> ), 72.5 (CH), 75.9 (CH), 182.1 (C=S), 188.8 (C=S)
<b>6b</b>	12.2 (CH <sub>3</sub> ), 12.7 (CH <sub>3</sub> ), 38.3 (NCH <sub>2</sub> ), 39.9 (NCH <sub>3</sub> ), 70.9 (CH), 74.8 (CH), 180.7 (C=S), 189.8 (C=S)

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I. Dilovic, M. Rubcic, V. Vrdoljak, S. Kraljevic Pavelic, M. Kralj, I. Piantanida, M. Cindric, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 5189 (2008).
2. H. Huang, Q. Chen, X. Ku, L. Meng, L. Lin, X. Wang, C. Zhu, Y. Wang, Z. Chen, M. Li, H. Jiang, K. Chen, J. Ding, H. Liu, *J. Med. Chem.*, **53**, 3048 (2010).
3. R. B. Oliveira, E. M. Souza-Fagundes, R. P. P. Soares, A. A. Andrade, A. U. Krettli, C. L. Zani, *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 1983 (2008).
4. R. P. Tenorio, C. S. Carvalho, C. S. Pessanha, J. G. de Lima, A. R. de Faria, A. J. Alves, E. J. T. de Melo, A. J. S. Goes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 2575 (2005).
5. R. Ramachandran, M. Rani, S. Kabilan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 2819 (2009).
6. A. O. Abdelhamid, Z. H. Ismail, M. S. El Gendy, M. M. Ghorab, *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, **182**, 2409 (2007).
7. A. P. Rebolledo, M. Vieites, D. Gambino, O. E. Piro, E. E. Castellano, C. L. Zani, E. M. Souza-Fagundes, L. R. Teixeira, A. A. Batista, H. Beraldo, *J. Inorg. Biochem.*, **99**, 698 (2005).
8. Г. А. Газиева, Ю. В. Нелюбина, А. Н. Кравченко, А. С. Сигачев, И. В. Глухов, М. И. Стручкова, К. А. Лысенко, Н. Н. Махова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1884 (2009).
9. P. A. Belyakov, V. I. Kadentsev, A. O. Chizhov, N. G. Kolotyrgina, A. S. Shashkov, V. P. Ananikov, *Mendeleev Commun.*, **20**, 125 (2010).
10. Ю. В. Нелюбина, Г. А. Газиева, В. В. Баранов, П. А. Беляков, А. О. Чижов, К. А. Лысенко, А. Н. Кравченко, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1315 (2009).
11. S. Mylonas, A. Mamalis, *J. Heterocyclic Chem.*, **42**, 1273 (2005).

Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского РАН,  
Ленинский проспект, 47, Москва 119991, Россия  
e-mail: gaz@ioc.ac.ru

Поступило 24.01.2011