

α -Тиоцианатокетоны в синтезе гетероциклов (микрообзор)

Вячеслав К. Киндоп¹, Александр В. Беспалов¹, Виктор В. Доценко^{1,2*}

¹ Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская, 149, Краснодар 350040, Россия; e-mail: victor_dotsenko@mail.ru

² Северо-Кавказский федеральный университет, ул. Пушкина, 1, Ставрополь 355009, Россия

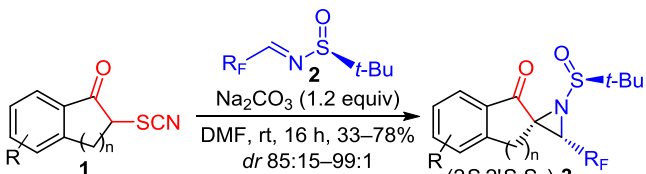
Поступило 25.07.2024
Принято после доработки 28.08.2024



В микрообзоре обобщены данные последних 10 лет по превращениям α -тиоцианатокетонов в гетероциклические продукты. Материал систематизирован по структуре получаемых соединений.

Синтез азиридинов

Являясь метиленактивными соединениями, роданокетоны **1** вступают в реакцию с *N*-сульфонилалдимидами **2** с образованием спироазиридинов **3**, продуктов стереоспецифичного тандемного процесса – реакции Манниха и внутримолекулярного $\text{S}_{\text{N}}2$ замещения группы SCN.⁹



$\text{R}_{\text{F}} = \text{CF}_3, \text{C}_2\text{F}_5, \text{CHF}_2, \text{CBrF}_2$; $\text{R} = \text{H}, \text{Hal}, \text{Me}, \text{OMe}, \text{Hetar}$; $n = 1-3$



Вячеслав Константинович Киндоп родился в Новороссийске в 1996 г., аспирант кафедры органической химии и технологий Кубанского государственного университета. Области научных интересов: химия O,S,N-гетероциклов, химия тиоцианатокетонов, биоактивные соединения.



Беспалов Александр Валерьевич родился в Краснодаре в 1987 г., кандидат химических наук (2012 г.). Области научных интересов: химия органических тиоцианатов, квантово-химические расчеты, химические средства защиты растений, биоактивные соединения.



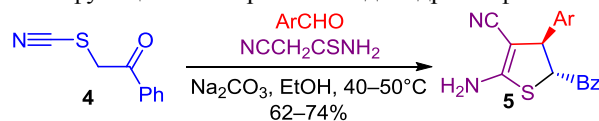
Виктор Викторович Доценко родился в Ворошиловграде (Луганске) в 1976 г., доктор химических наук (2015 г.). Области научных интересов: химия O,S,Se,N-гетероциклов, химия метиленактивных нитрилов и тиоамидов, биологически активные соединения.

Введение

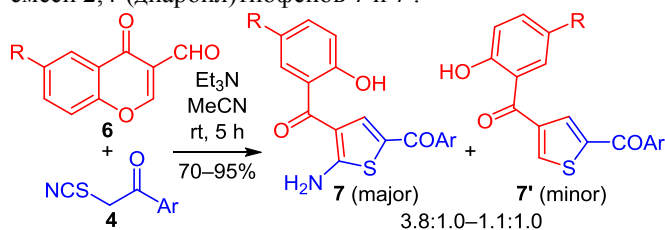
Синтетический потенциал органических тиоцианатов хорошо исследован.^{1–6} α -Роданокетонильные соединения изучены в меньшей степени.^{7,8} В настоящем микрообзоре предпринята попытка систематизации материала по превращениям α -тиоцианатокетонов в гетероциклические соединения.

Синтез производных тиофена

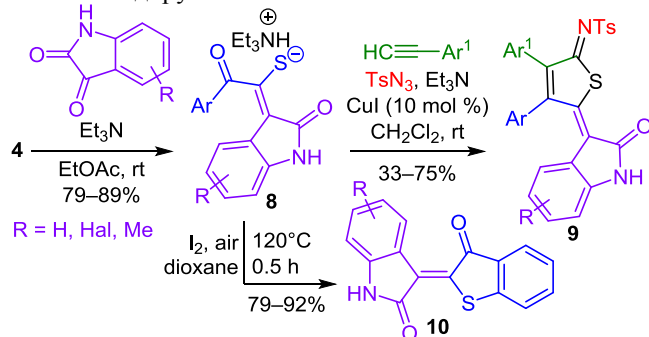
Фенацилтиоцианат **4** взаимодействует с ароматическими альдегидами и циантоацетамидом с образованием¹⁰ функционализированных дигидротиофенов **5**.



Реакция α -тиоцианатокетонов **4** с 3-формилхромонами **6** протекает по каскадному механизму и приводит к смеси 2,4-(диарил)тиофенов **7** и **7'**.¹¹

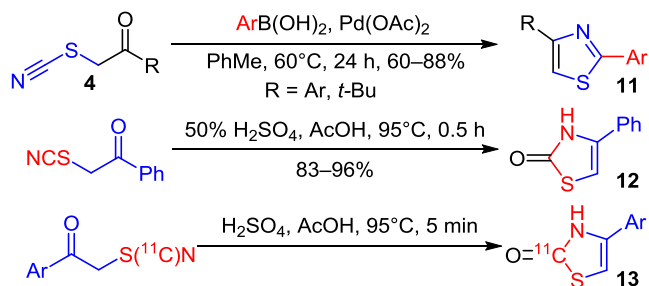


Взаимодействие изатинов с α -роданокетонами **4** приводит к тиолатам **8**, которые легко вступают в катализируемую Cu(I) реакцию с арилалкенилами и TsN_3 с образованием дигидротиофенов **9**,¹² а при обработке I_2 в диоксане дают окрашенные в красный цвет тиоаналоги индирубина **10**.¹³

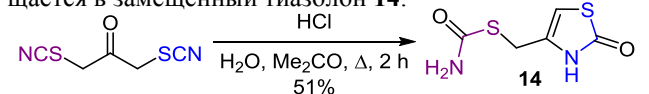


Синтез производных тиазола

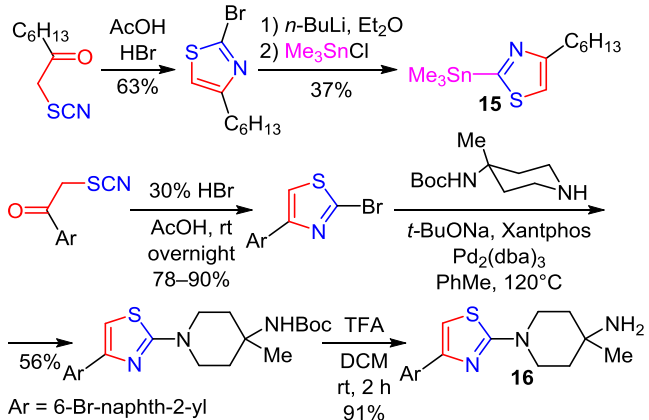
Удобным способом получения 2,4-дизамещенных тиазолов **11** является C(sp)–C(sp²) кросс-сочетание роданокетонов **4** с арилбороновыми кислотами в присутствии Pd(OAc)₂.¹⁴ Как показано на примере фенацилтиоцианата,¹⁵ гидратация группы SCN протекает легко и приводит к тиазолону **12**. Этот же подход использован для синтеза тиазол-2-[¹¹C]онов **13** с радиохимической чистотой 70–95%.¹⁶



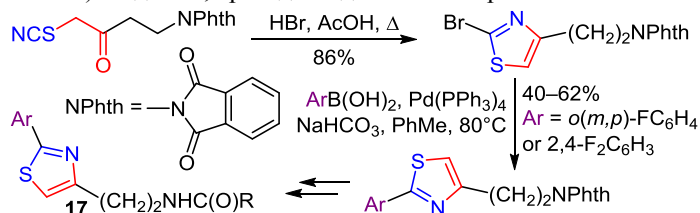
1,3-Дитиоцианатоацетон в присутствии HCl превращается в замещенный тиазолон **14**.¹⁷



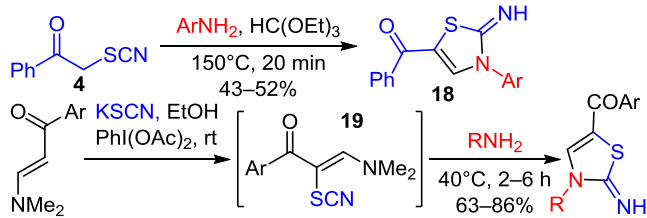
Действием HBr на α-тиоцианатокетоны получают 2-бромтиазолы, которые далее могут быть превращены, например, в станнан **15** – субстрат для кросс-сочетания по Стилле,¹⁸ либо через аминирование по Бухвальду–Хартвигу в тиазол **16** – аллостерический ингибитор SHP2 с противоопухолевым действием.¹⁹



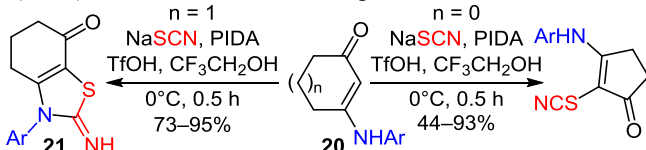
Кросс-сочетание по Сузуки подобных 2-бромтиазолов использовано²⁰ для получения серии N-(тиазол-4-ил-этил)амидов **17**, пригодных для лечения трипаносомозов.



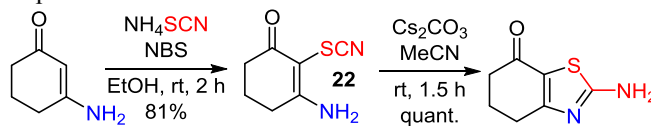
5-Бензоил-2-иминотиазолины **18** образуются с умеренными выходами при взаимодействии роданокетона **4** с ортоэфиром и анилинами.²¹ Похожие 5-ацилтиазолины также были получены²² при гетероциклизации невыделяемых непрелдельных роданокетонов **19**.



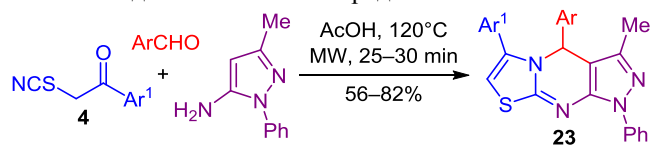
Циклические енаминокетоны **20** роданируются под действием NaSCN и PIDA неоднозначно:²³ в случае циклогексанов (n = 1) образуются конденсированные тиазолы **21**, тогда как из енаминоциклопентанов **20** (n = 0) – только ациклические роданокетоны.



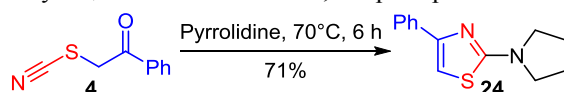
Для циклизации енаминороданокетона **22** требуется обработка основанием.²⁴



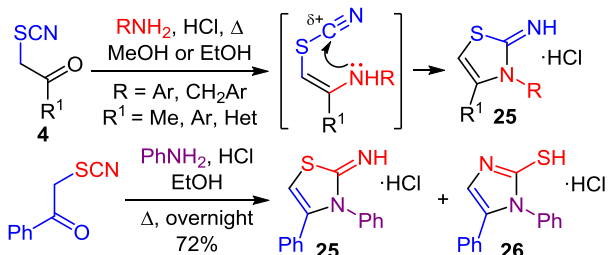
Соединения **23** получены реакцией тиоцианатокетонов **4** с альдегидами и 5-аминопиразолом.²⁵ Описан также механохимический вариант синтеза с использованием ионной жидкости в качестве среды.²⁶



Взаимодействие α-тиоцианатокетонов **4** с вторичными алифатическими аминами протекает с образованием соответствующих 2-аминотиазолов, например тиазола **24**.¹⁶

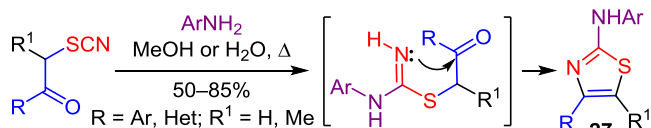


В литературе имеются некоторые разночтения в отношении реакции роданокетонов с первичными аминами. Согласно литературным данным,^{27–31} взаимодействие тиоцианатов **4** в кислой среде (или с гидрохлоридом амина) протекает как конденсация по группе C=O с последующей циклизацией в 2-иминотиазолины **25**. Однако есть патентные данные,³² указывающие на образование из фенацилтиоцианата и гидрохлорида анилина смеси 2-иминотиазолина **25** и 2-меркаптоимидазола **26** с суммарным выходом 72%.

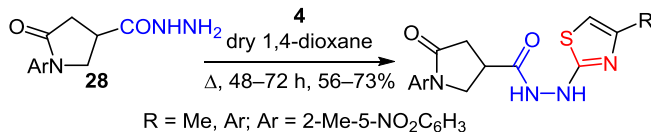


Синтез производных тиазола (окончание)

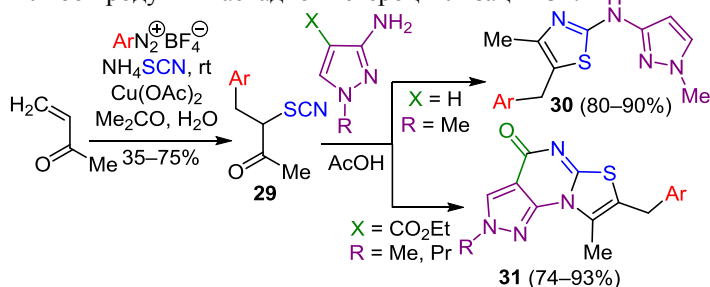
В отсутствие кислот реакция анилинов с роданокетонами протекает с образованием 2-анилиотиазолов **27**.^{15,33–35}



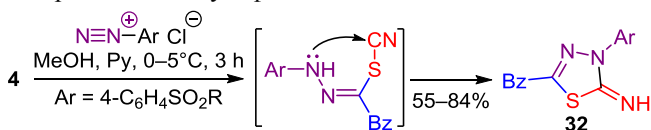
Гидразид **28** взаимодействует с α -тиоцианатокетонами **4** с образованием пирролидинтиазольных гетеродимеров.³⁶



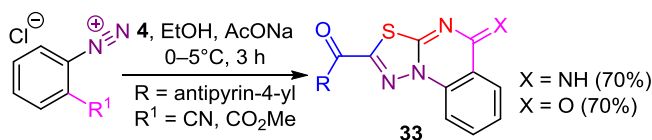
В условиях реакции Меервейна метилвинилкетон удалось превратить³⁷ с умеренными выходами в α -бензил- α -тиоцианатоацетоны **29**. Последние под действием 3-аминопиразолов в AcOH образуют либо тиазолы **30**, либо продукты каскадной гетероциклизации **31**.

**Синтез прочих S-содержащих гетероциклов**

Азосочетание с α -роданокетонами приводит к 1,3,4-тиадиазолам. Так, описан синтез соединений **32** исходя из производных сульфаниловой кислоты.³⁸



Введение в реакцию *ortho*-замещенных солей диазония позволяет получать³⁹ тиадиазоло[3,2-*a*]хиназолины **33**.



Авторы благодарят Министерство науки и высшего образования Российской Федерации за финансовую поддержку (проект FSRN-2023-0005).

Список литературы

- Zhang, L.; Niu, C.; Yang, X.; Qin, H.; Yang, J.; Wen, J.; Wang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1117.
- Rezayati, S.; Ramazani, A. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131382.
- Gao, M.; Vuagnat, M.; Chen, M. Y.; Pannecoucke, X.; Jubault, P.; Besset, T. *Chem.–Eur. J.* **2021**, *27*, 6145.
- Mulina, O. M.; Bitukov, O. V.; Vil', V. A.; Terent'ev, A. O. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1712.
- Chen, H.; Shi, X.; Liu, X.; Zhao, L. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 6508.
- Karmaker, P. G.; Alam, M. A.; Huo, F. *RSC Adv.* **2022**, *12*, 6214.
- (a) Erian, A. W.; Sherif, S. M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7957. (b) Gouda, M. A. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2547.
- Vekariya, R. H.; Patel, H. D. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 87.
- Zhang, W.; Wang, X.; Zhu, B.; Zhu, D.; Han, J.; Wzorek, A.; Sato, A.; Soloshonok, V. A.; Zhou, J.; Pan, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4267.
- Dotsenko, V. V.; Bespalov, A. V.; Vashurin, A. S.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V.; Chigorina, E. A.; Krivokolysko, S. G. *ACS Omega* **2021**, *6*, 32571.
- Alizadeh, A.; Rezaiehraad, R. *J. Sulfur Chem.* **2022**, *43*, 264.
- Jiang, B.; Tu, X.-J.; Wang, X.; Tu, S.-J.; Li, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3656.
- Fan, W.; Chen, K.-Y.; Chen, Q.-P.; Li, G.; Jiang, B. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6493.
- Wang, Z.-J.; Chen, W.-T.; He, C.; Luo, H.-F.; Zhang, G.-L.; Yu, Y. P. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 130953.
- (a) Wang, Z.-L.; Chen, J.; He, Y.-H.; Guan, Z. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3741. (b) Liu, Y.; Zhang, T.; Wan, J.-P. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 8248.
- Haywood, T.; Cesarec, S.; Kealey, S.; Plisson, C.; Miller, P. W. *MedChemComm* **2018**, *9*, 1311.
- Kindop, V. K.; Bespalov, A. V.; Dotsenko, V. V.; Temerdashev, A. Z.; Vasilin, V. K.; Jassim, N. T.; Natreba, E. E.; Ovcharov, S. N.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V. *Res. Chem. Intermed.* **2024**. <https://doi.org/10.1007/s11164-024-05375-6>

- Taylor, R. G. D.; Cameron, J.; Wright, I. A.; Thomson, N.; Avramchenko, O.; Kanibolotsky, A. L.; Inigo, A. R.; Tuttle, T.; Skabara, P. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1148.
- Xie, J.; Si, X.; Gu, S.; Wang, M.; Shen, J.; Li, H.; Shen, J.; Li, D.; Fang, Y.; Liu, C.; Zhu, J. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 10205.
- Russell, S.; Rahmani, R.; Jones, A. J.; Newson, H.; Neilde, K.; Cutillo, I.; Rahmani Khajouei, M.; Ferrins, L.; Qureshi, S.; Nguyen, N.; Martínez-Martínez, M. S.; Weaver, D. F.; Kaiser, M.; Riley, J.; Thomas, J.; De Rycker, M.; Read, K. D.; Flematti, G. R.; Ryan, E.; Tanghe, S.; Rodriguez, A.; Charman, S. A.; Kessler, A.; Avery, V. M.; Baell, J. B.; Piggott, M. J. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 9686.
- Kindop, V. K.; Bespalov, A. V.; Dotsenko, V. V.; Kindop, V. K.; Volnyanskaya, Y. M.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2024**, *94*, 292.
- Yuan, L.; Liu, J.; Huang, K.; Wang, S.; Jin, Y.; Lin, J. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 9171.
- Matsui, D.; Tanimori, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, *59*, 1591.
- Chandran, R.; Pise, A.; Shah, S. K.; Rahul, D.; Suman, V.; Tiwari, K. N. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6557.
- Hao, W.-J.; Zhou, P.; Wu, F.-Y.; Jiang, B.; Tu, S.-J.; Li, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1968.
- Ghashang, M.; Roudbaraki, S. J.; Ziyaadini, M. *Lett. Org. Chem.* **2020**, *17*, 512.
- Beyer, H.; Ruhlig, G. *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 107.
- Mahajan, M. P.; Vasudeva, S. K.; Ralhan, N. K. *Ind. J. Chem.* **1972**, *10*(13), 318.
- Dehne, H.; Maaß, V. *Z. Chem.* **1988**, *28*(8), 296.
- Yagodinets, P. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **1998**, *68*, 1249.
- Sondhi, S. M.; Johar, M.; Singh, N.; Dastidar, S. G. *Ind. J. Chem.* **2004**, *43B*(1), 162.
- Takeuchi, J. A.; Li, L.; Im, W. B.; Chow, K. US Patent 2014235613.
- See, J. Y.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7433.
- Husain, A. A.; Bisht, K. S. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9928.
- Zhang, P.; Ma, J.; Liu, X.; Xue, F.; Zhang, Y.; Wang, B.; Jin, W.; Xia, Y.; Liu, C. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 16122.
- Balandis, B.; Anusevičius, K.; Šiugždaitė, J.; Kantminienė, K.; Mickevičius, V. *Res. Chem. Intermed.* **2019**, *45*, 5499.
- Ostapiuk, Y. V.; Barabash, O. V.; Ostapiuk, M. Y.; Goresnik, E.; Obushak, M. D.; Schmidt, A. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4575.
- Qurban, J.; Gouda, M. A. *Ind. J. Heterocycl. Chem.* **2021**, *31*(4), 561.
- Yi, X.-J.; El-Idreesy, T. T.; Eldebbs, T. M. A.; Farag, A. M.; Abdulla, M. M.; Hassan, S. A.; Mabkhot, Y. N. *Chem. Biol. Drug Des.* **2016**, *88*, 832.