

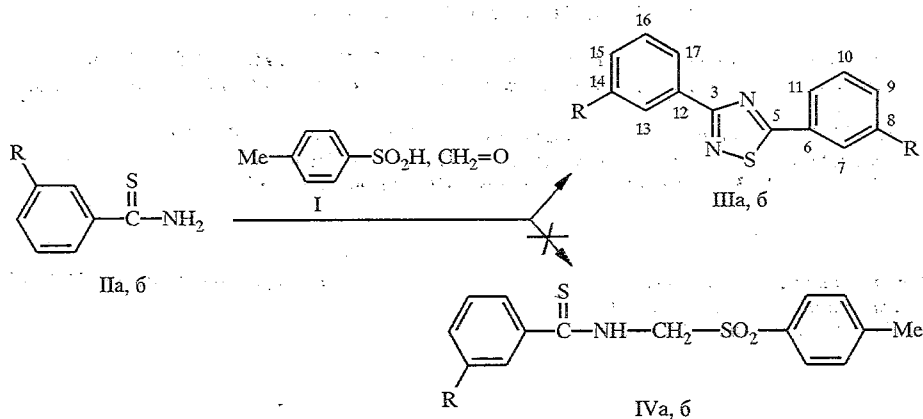
А. Д. Шуталев, Е. А. Кишко, С. Г. Алексеева

РЕАКЦИЯ ПЕРВИЧНЫХ ТИОАМИДОВ С *n*-ТОЛУОЛСУЛЬФИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Показано, что при нагревании первичных тиаминов с формальдегидом и *n*-толуолсульфиновой кислотой в воде вместо образования *N*-(тозилметил) тиаминов происходит превращение тиаминов в соответствующие 1,2,4-тиадиазолы. Последние получают также при реакции тиаминов с *n*-толуолсульфиновой кислотой.

В развитие наших исследований по синтезу гидрированных азотсодержащих гетероциклических соединений с использованием реакции амидоалкилирования [1—3] представлялось необходимым получить *N*-(арилсульфонилметил) тиамины. Оксоаналоги этих соединений, а именно *N*-(арилсульфонилметил) амиды, легко образуются при взаимодействии первичных амидов, альдегидов и арилсульфинатов натрия в присутствии избытка муравьиной кислоты [4, 5]. В то же время в работе [6] показано, что аналогичная реакция первичных тиаминов протекает не однозначно. Так, при взаимодействии *n*-толуолсульфиновой кислоты (I), тиобензамида и формальдегида или масляного альдегида получают *N*-(тозилметил) тиобензамид и *N*-(1-тозилбутил) тиобензамид с выходами 20 и 38% соответственно. В случае кислоты I, тиобензамида и бензальдегида с выходом 34% образуется 3,5-дифенил-1,2,4-тиадиазол, а при использовании кислоты I, тиацетамида и альдегидов реакционная смесь содержит в итоге исходные вещества, (гидроксикал) (*n*-толил) сульфоны и неидентифицированные продукты. В настоящей работе мы предприняли повторное изучение взаимодействия тиаминов (IIa, б) с формальдегидом и *n*-толуолсульфиновой кислотой. Опыты проводили в условиях, близких к описанным в работе [6], однако вместо системы *n*-толуолсульфинат натрия—муравьиная кислота использовали только *n*-толуолсульфиновую кислоту I.

Нами показано, что при выдерживании эквимольных количеств кислоты I, тиобензамида IIa и формальдегида с водой при 80 °С в течение 4...5 ч в качестве основного азотсодержащего продукта реакции образуется 3,5-дифенил-1,2,4-тиадиазол (IIIa). Попытки выделить из реакционной массы *N*-(тозилметил) тиобензамид (IVa), как описано в работе [6], не привели к успеху.



Более подробное изучение полученной реакционной массы с помощью спектроскопии ПМР позволило выяснить, что основными продуктами реакции являются тиадиазол IIIa и соединения (не менее трех), образующиеся в результате превращения *n*-толуолсульфиновой кислоты. В спектре ПМР имеются мультиплетные сигналы ароматических протонов в области 7,00...8,50, набор сигналов алифатических протонов в виде малоинтенсивных мультиплетов в интервале 4,00...5,50, а также ряд синглетных сигналов протонов метильных групп, связанных с бензольными ядрами, при 2,30...2,50 м. д. Соотношение интегральных интенсивностей указанных групп сигналов составляет 8,6 : 0,5 : 3, в то время как теоретически это соотношение должно быть 9 : 2 : 3. Таким образом, можно сделать заключение, что степень превращения формальдегида в изученной реакции не превышает 25%.

Как показано в работе [6], протоны метиленовой группы соединения IVa проявляются в спектре ПМР в виде дублета с центром при 5,48 м. д. В спектре ПМР реакционной смеси в области 5,4...5,5 м. д. имеется лишь один малоинтенсивный дублет при 5,43 м. д. с расстоянием между сигналами 6,6 Гц. Если предположить, что этот дублет относится к соединению IVa, то его содержание составляет лишь 7% по отношению к тиадиазолу IIIa.

Нами установлено, что выдерживание 3-бромтиобензамида IIb с формальдегидом и *n*-толуолсульфиновой кислотой (вода, 80 °C, 5,5 ч) также приводит к образованию не ожидаемого N-(тозилметил)-3-бромтиобензамида (IVb), а 3,5-ди(3-бромфенил)-1,2,4-тиадиазола (IIIb).

Таким образом, основной реакцией, протекающей при нагревании толуолсульфиновой кислоты, формальдегида и тиаамидов, является окислительная конденсация последних в 1,2,4-тиадиазолы. Эта конденсация, очевидно, прототируется не формальдегидом, с которым, как известно [7], тиаамиды дают лишь N-(гидроксиметил)тиаамиды, а сульфоновой кислотой. Действительно, при нагревании тиаамидов IIa,б с *n*-толуолсульфиновой кислотой в отсутствие формальдегида в воде при 80 °C в течение 4...5,5 ч с выходами 69...100% образуются тиадиазолы IIIa,б.

В спектре ПМР продукта, полученного при взаимодействии тиабензамида IIa с *n*-толуолсульфиновой кислотой (вода, 80 °C, 4,5 ч) с последующей экстракцией реакционной смеси хлороформом, сушкой и упариванием, присутствуют мультиплеты ароматических протонов при 7,04...8,44 и шесть синглетных сигналов метильных групп при 2,30...2,41 м. д. Соотношение интегральных интенсивностей сигналов в указанных интервалах составляет 8,8 : 3, что хорошо соответствует соотношению ароматических протонов и протонов метильных групп в исходных соединениях (9 : 3). В области ароматического поглощения можно легко выделить мультиплеты протонов тиадиазола IIIa в интервалах 8,35...8,44 (2H), 8,00...8,10 (2H) и 7,46...7,56 м. д. (6H). Мультиплеты при 7,04...7,26 и 7,34...7,47 м. д., а также сигналы метильных протонов принадлежат продуктам превращения *n*-толуолсульфиновой кислоты. Одним из них, содержание которого в смеси с другими продуктами превращения кислоты I составляет 39%, является S-(*n*-толил)-*n*-толуолтиосульфонат (V), что установлено путем сравнения указанного спектра ПМР со спектром соединения V, полученного диспропорционированием *n*-толуолсульфиновой кислоты при нагревании в искусственной кислоте по методу работы [8].

Аналогичные превращения, по-видимому, происходят также при выдерживании тиаацетамида и *n*-толуолсульфиновой кислоты в воде при 80 °C. В этом случае ТСХ реакционной смеси показывает, что тиаацетамид практически нацело исчезает в течение 5 ч. После экстракции реакционной смеси эфиром, сушки и упаривания в вакууме было получено вещество, спектр ПМР которого показал наличие только продуктов превращения *n*-толуолсульфиновой кислоты. Отсутствие продуктов превращения тиаацетамида можно, по-видимому, объяснить образованием 3,5-диметил-1,2,4-тиадиазола, который в ходе реакции и обработки реакционной смеси теряется вследствие его летучести ($T_{\text{кип}}$ 146...148 °C [9, 10]).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на приборе Shimadzu IR-435 в виде суспензий в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометрах Bruker MSL-200 и Varian Gemini-300 для растворов образцов в CDCl_3 . Калибровку химических сдвигов проводили по сигналу растворителя относительно ТМС ($\delta = 7,25$ м. д. в спектрах ЯМР ^1H и $\delta = 77,2$ м. д. в спектрах ЯМР ^{13}C). При отнесении сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C проводили расчет химических сдвигов по аддитивной схеме с использованием известных инкрементов заместителей, а также съемку спектров в режиме DEPT и селективной развязкой от протонов.

Контроль за ходом реакций и чистотой получающихся продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках Kieselgel F254 (Merck) в системе петролейный эфир—метанол, 100 : 1; проявление в УФ свете или в парах йода. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L 40/100 μ .

n-Толуолсульфиновая кислота получена восстановлением *n*-толуолсульфохлорида сульфитом натрия по известной методике [11], высушена над P_2O_5 и хранилась при 0 °С.

3,5-Дифенил-1,2,4-тиадиазол (Ша). А. Смесь 0,500 г (3,64 ммоль) тиобензамида, 0,569 г (3,64 ммоль) *n*-толуолсульфиновой кислоты и 8 мл воды перемешивают при 80 °С (температура бани). Уже вскоре после начала нагревания на дно колбы отделяется оранжевое масло. Через 4 ч реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, экстрагируют хлороформом, экстракт сушат над MgSO_4 , упаривают в вакууме. К воскообразному остатку добавляют небольшое количество метанола, охлаждают до -5 °С, осадок отфильтровывают, промывают холодным метанолом, высушивают. Получают 0,237 г (54,6%) соединения Ша (выход не оптимизирован. Согласно данным ТСХ, в оставшемся маточнике содержится значительное количество соединения Ша), которое перекристаллизовывают из гексана или метанола. $T_{\text{пл}}$ 92...92,5 °С (гексан). Лит. $T_{\text{пл}}$ 89...90 °С (спирт) [9]. ИК спектр: 1512, 1440, 1416, 1328, 1273, 1118, 1070, 987, 757, 703, 677 см^{-1} . Спектр ПМР: 8,35...8,44 (2H, м, 13- и 17-H); 8,00...8,10 (2H, м, 7- и 11-H); 7,46...7,56 м. д. (6H, м, 8-, 9-, 10-, 14-, 15- и 16-H). Спектр ЯМР ^{13}C : 188,1 (C_3), 173,9 (C_5), 133,0 (C_{12}), 131,9 (C_{15}), 130,8 (C_6), 130,4 (C_9), 129,3 (C_{14} , C_{16}), 128,7 (C_8 , C_{10}), 128,5 (C_{13} , C_{17}), 127,5 м. д. (C_7 , C_{11}). Найдено, %: С 70,83; Н 4,24; N 11,52. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 70,56; Н 4,23; N 11,76.

Б. Смесь 1,094 г (7,97 ммоль) тиобензамида, 1,247 г (7,98 ммоль) *n*-толуолсульфиновой кислоты и 15 мл воды перемешивают при 80 °С в течение 4,5 ч. Реакционную массу экстрагируют далее хлороформом (5×6 мл), экстракт сушат над MgSO_4 , упаривают в вакууме водоструйного и затем масляного насосов. Получают 1,737 г остатка, представляющего собой, согласно данным спектроскопии ПМР, смесь соединения Ша и продуктов превращения *n*-толуолсульфиновой кислоты. Указанный остаток растворяют в минимальном количестве хлороформа, раствор наносят на колонку с силикагелем (45 г). Петролейным эфиром (~500 мл) смывают малополярные продукты превращения кислоты I (0,775 г), а затем смесью петролейный эфир—метанол (100 : 1) — соединение Ша (0,950 г, ~100%).

В. Смесь 0,275 г (2,00 ммоль) тиобензамида, 0,067 г (2,23 ммоль) параформа, 0,345 г (2,21 ммоль) *n*-толуолсульфиновой кислоты и 9 мл воды перемешивают при 80 °С в течение 4,5 ч. Реакционную массу экстрагируют далее хлороформом (5×5 мл), экстракт промывают водой (3×8 мл), сушат над MgSO_4 , упаривают в вакууме водоструйного и затем масляного насосов. Получают 0,462 г остатка, представляющего собой, согласно данным спектроскопии ПМР, многокомпонентную смесь, состоящую главным образом из соединения Ша и продуктов превращения *n*-толуолсульфиновой кислоты. К указанному остатку добавляют небольшое количество метанола, охлаждают до -5 °С, осадок отфильтровывают, промывают холодным метанолом, высушивают. Получают 0,175 г (29,4%) соединения Ша.

3,5-Ди(3-бромфенил)-1,2,4-тиадиазол (Шб). А. По описанной выше методике А выдерживанием 3-бромтиобензамида Шб и *n*-толуолсульфиновой кислоты в воде при 80 °С в течение 5,5 ч получают соединение Шб. Выход 68,8%. $T_{\text{пл}}$ 149,5...150 °С (метанол). ИК спектр: 1561, 1296, 1224, 1069, 991, 784, 721, 668 см^{-1} . Спектр ПМР: 8,52 (1H, т, $J_{13,15} = 2,0$, $J_{13,17} = 1,6$, $J_{13,16} \sim 0$ Гц, 13-H); 8,28 (1H, д. т, $J_{15,17} = 1,0$, $J_{16,17} = 7,8$ Гц, 17-H); 8,20 (1H, т, $J_{7,9} = 2,0$, $J_{7,11} = 1,6$, $J_{7,10} \sim 0$ Гц, 7-H); 7,91 (1H, д. д. д, $J_{9,11} = 1,1$, $J_{10,11} = 7,8$ Гц, 11-H); 7,66 (1H, д. д. д, $J_{15,16} = 8,0$ Гц, 15-H); 7,60 (1H, д. д. д, $J_{9,10} = 8,0$ Гц, 9-H); 7,38 (1H, т, 16-H); 7,36 м. д. (1H, т, 10-H). Спектр ЯМР ^{13}C : 186,9 (C_3), 172,5 (C_5), 135,1 (C_{15}), 134,5 (C_{12}), 133,6 (C_9), 132,3 (C_6), 131,5 (C_{13}), 131,0 (C_{16}), 130,5 (C_{10}), 130,3 (C_7), 127,0 (C_{17}), 126,3 (C_{11}), 123,6 (C_{14}), 123,0 м. д. (C_8). Найдено, %: С 42,36; Н 2,11; N 7,12. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 42,45; Н 2,04; N 7,07.

Б. По описанной выше методике В выдерживанием 3-бромтиобензамида Пб, параформа и *n*-толуолсульфиновой кислоты в воде при 80 °С в течение 4,5 ч получают соединение Пб. Выход 35,8%.

С-(*n*-Толил)-*n*-толуолтиосульфат (V). По известной методике [8] выдерживанием *n*-толуолсульфиновой кислоты в ледяной уксусной кислоте при 70 °С в течение 1 ч получают соединение V. Выход 86%. Спектр ПМР: 7,43 (2H, д, $J=8,3$ Гц, Наром в Ts); 7,21 (2H, д, $J=8,2$ Гц, Наром в SC₆H₄Me); 7,19 (2H, д, Наром в Ts); 7,12 (2H, д, Наром в SC₆H₄Me); 2,40 (3H, с, CH₃ в Ts); 2,35 м. д. (3H, с, SC₆H₄Me). Спектр ЯМР ¹³C: 144,7, 142,2, 140,8, 124,9 (сигналы четвертичных атомов углерода), 136,6, 130,4, 129,5, 127,7, 21,7, 21,6 м. д.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шуталев А. Д. // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 1389.
2. Шуталев А. Д., Кукса В. А. // ХГС. — 1995. — № 1. — С. 97.
3. Сивова Н. В., Шуталев А. Д. // ХГС. — 1995. — № 2. — С. 273.
4. Olijnsma T., Engberts J. B. F. N., Strating J. // Rec. trav. chim. — 1967. — Vol. 86. — P. 463.
5. Olijnsma T., Engberts J. B. F. N., Strating J. // Rec. trav. chim. — 1972. — Vol. 91. — P. 209.
6. Meijer H., Tel R. M., Strating J., Engberts J. B. F. N. // Rec. trav. chim. — 1973. — Vol. 92. — P. 72.
7. Bohme H., Hotzel H.-H. // Arch. Pharm. — 1967. — Bd 300. — S. 241.
8. Kice J. L., Bowers K. W. // J. Amer. Chem. Soc. — 1962. — Vol. 84. — P. 605.
9. Kresze G., Horn A., Philippson R., Trede A. // Chem. Ber. — 1965. — Bd 98. — S. 3401.
10. Kresze G., Maschke A., Albrecht R., Bederke K., Patzschke H. P., Smalla H., Trede A. // Angew. Chem. — 1962. — Bd 74. — S. 135.
11. Вейганд-Хильгетат Г. Методы эксперимента в органической химии. — М.: Химия, 1968. — С. 607.

Государственная академия тонкой
химической технологии им. М. В. Ломоносова,
Москва 117571

Поступило в редакцию 01.10.96