

И. В. Кулаков*, А. М. Газалиев, О. А. Нуркенов,
Д. М. Турдыбеков^а

**СИНТЕЗ НИТРОФЕНИЛСОДЕРЖАЩИХ 1,3-ТИАЗОЛИН-2-ТИОНОВ
РЕАКЦИЕЙ РАСКРЫТИЯ ОКСИРАНА НЕКОТОРЫМИ
ДИТИОКАРБАМАТАМИ**

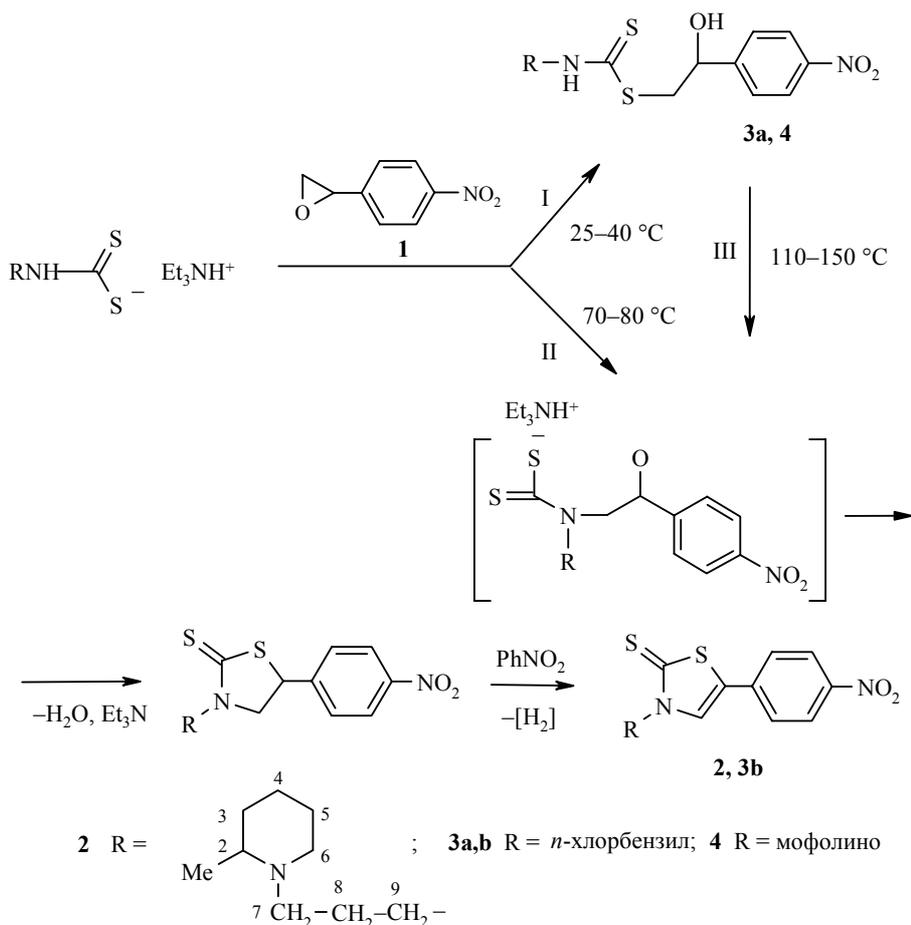
На основе дитиокарбаматов триэтиламина и 4-нитрофенилоксирана синтезированы тиазоло-2(3Н)-тионы, образующиеся при внутримолекулярной гетероциклизации промежуточных 2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этилдитиокарбаматов с одновременным дегидрированием тиазолидинового кольца в тиазолиновое. Установлено, что на ход реакции влияет как основность исходных первичных аминов, так и температурный режим.

Ключевые слова: 2-(4-нитрофенил)оксиран, сероуглерод, тиазоло-2(3Н)-тион, внутримолекулярная гетероциклизация, РСА.

Ранее [1] нами была описана реакция раскрытия 4-нитрофенилоксиранового цикла бензилдитиокарбаматом триэтиламмония, сопровождающаяся не только промежуточной циклизацией в тиазолидинтион, но и его последующей окислительной ароматизацией с образованием 3-бензил-5-(4-нитрофенил)тиазол-2(3Н)-тиона. Было также установлено, что процесс окислительного дегидрирования тиазолидинового кольца в тиазолиновое обусловлен наличием нитрогруппы в исходном соединении, что и доказано добавлением нитробензола, приводящим к увеличению выхода целевого соединения и обнаружению в реакционной смеси продукта восстановления нитробензола – анилина.

Для дальнейшего синтеза новых тиазолидинтионов из соответствующих дитиокарбаматов и оксирана, а также возможного установления механизма данной реакции, мы провели её на ряде примеров с участием дитиокарбаматов триэтиламмония, полученных на основе некоторых, обладающих разной основностью первичных аминов (N-аминоморфолина, 4-хлорбензиламина, 3-(2-метилпиперидин-1-ил)пропан-1-амина). Реакцию также проводили в спирте при эквимольном соотношении реагентов с участием нитробензола в качестве окислителя при различных температурных режимах.

Оказалось, что, например, 3-(2-метилпиперидин-1-ил)пропилдитиокарбамат триэтиламина с оксираном **1** реагирует по аналогичной описанной ранее [1] схеме реакции по пути II с образованием соответствующего 1,3-тиазолин-2-тиона **2**, строение которого было однозначно подтверждено РСА.



N-Аминоморфолинодитиокарбамат триэтиламина как в мягких условиях (при комнатной температуре), так и при нагревании реакционной смеси до 80 °С с оксираном **1** образует лишь продукт S-нуклеофильного раскрытия оксиранового кольца дитиокарбаматным фрагментом – 2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этилморфолинодитиокарбамат (**4**) по пути I, строение которого также было подтверждено данными РСА. Процесса циклизации в данном случае не происходит.

4-Хлорбензиламин, отличающийся от бензиламина незначительно меньшей основностью, образует 4-хлорбензилдитиокарбамат триэтиламина, который в мягких условиях (при комнатной температуре) также образует продукт нуклеофильного раскрытия оксиранового кольца дитиокарбаматным фрагментом – 2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил-4-хлорбензилдитиокарбамат (**3a**) по пути I. Однако при анализе спектра ЯМР ^1H дважды перекристаллизованного соединения **3a** по наличию небольшого синглета ароматического протона тиазолинового кольца было зафиксировано образование ~ 4% примеси продукта циклизации – 5-(4-нитрофенил)-3-(4-хлорбензил)тиазол-2(3H)-тиона (**3b**). Это дало нам основание предположить, что процесс циклизации соединения **3b** возможен

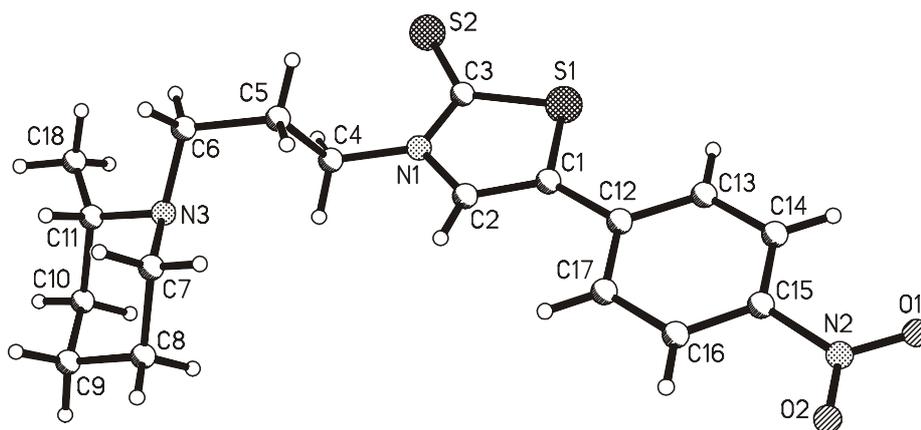


Рис. 1. Строение молекулы 3-[3-(2-метилпиперидино)пропил]-5-(4-нитрофенил)-тиазоло-2(3H)-тиона (**2**)

либо при перегруппировке S→N соединения **3a** по пути III на схеме реакции, либо при исходном процессе раскрытия оксиранового кольца N-нуклеофилом аминного фрагмента 4-хлорбензилдитиокарбамата триэтиламина, приводящей далее к циклизации в соединение **3b** по пути II. Попытки проведения возможной циклизации выделенного при реакции исходного как соединения **3a**, так и 2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)-этилморфолиндитиокарбамата (**4**) при их нагревании в различных высококипящих растворителях (толуол, ксилол, нитробензол), не привели к ожидаемым продуктам циклизации. В связи с этим, нами рассматривался возможный процесс раскрытия оксиранового кольца N-нуклеофильным фрагментом исходного 4-хлорбензилдитиокарбамата триэтиламина. Так, основным продуктом реакции при её проведении в кипящем растворе 2-пропанола оказался циклический 1,3-тиазолин-2-тион **3b**.

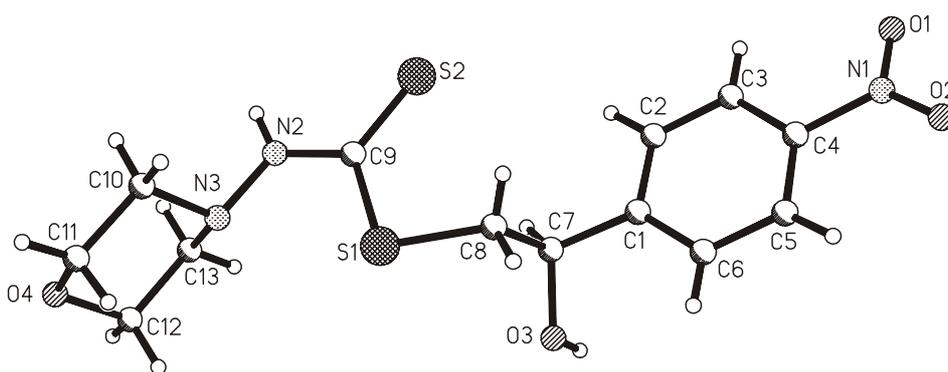


Рис. 2. Строение молекулы 2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этилморфолиндитиокарбамата (**4**)

Следовательно, на описанную реакцию дитиокарбаматов триэтиламина с оксираном **1** влияет как основность исходного первичного амина (более основные амины образуют наиболее реакционноспособные для N-нуклеофильной атаки дитиокарбаматы, а менее основные приводят только к продуктам S-нуклеофильной атаки), так и термодинамический контроль: в мягких условиях образуются в основном продукты S-нуклеофильного раскрытия оксиранового кольца, а при более высоких температурных режимах реализуется процесс N-нуклеофильного раскрытия оксирана аминным фрагментом с последующей циклизацией и ароматизацией в соответствующий 1,3-тиазолин-2-тион.

Следует заметить, что при обратном порядке проведения данной реакции, т. е. при раскрытии оксиранового кольца соответствующим амином, а затем взаимодействием полученного аминспирта с сероуглеродом, не происходит описанной выше циклизации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре AVATAR-320 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker DRX500 (500 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры (ЭУ) зарегистрированы на приборе Finnigan MAT Incos 50 с прямым вводом вещества в ионный источник, энергия ионизации 70 эВ.

Рентгеноструктурный эксперимент 1. Параметры ячейки и интенсивности 4367 независимых отражений соединения **2** измерены при 24 °С на автоматическом четырехкружном дифрактометре Bruker APEX-II CCD с графическим монохроматором с использованием $\text{MoK}\alpha$ -излучения ($\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta < 50^\circ$). Кристаллы триклинные, жёлтого цвета ($0.03 \times 0.11 \times 0.55$ мм), $a = 7.284(2)$, $b = 7.539(2)$, $c = 18.523(6)$ Å, $\alpha = 89.441(13)^\circ$, $\beta = 79.414(12)^\circ$, $\gamma = 73.770(12)^\circ$, $V = 959.0(5)$ Å 3 , $d_{\text{выч}} = 1.307$ г/см 3 , $Z = 2$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$). Пространственная группа $P\bar{1}$.

В расчётах использовано 1943 отражения с интенсивностью $I > 2\sigma(I)$. Структура расшифрована прямым методом по программе SHELXS-93 [2] и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы Н задавались геометрически и фиксированы по типу "наездник", окончательные факторы расходимости $R = 0.0723$, $wR_2 = 0.1711$. Уточнение геометрии проведено по программе SHELXL-97 [2]. Данные по структуре депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 751926).

Рентгеноструктурный эксперимент 2. Параметры ячейки и интенсивности 3914 независимых отражений соединения **4** измерены при 20 °С на автоматическом четырёхкружном дифрактометре Bruker P4 с графическим монохроматором с использованием $\text{MoK}\alpha$ -излучения ($\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta < 56^\circ$). Кристаллы ромбические, $a = 9.033$, $b = 13.824$, $c = 26.020$ Å, $V = 3249.2$ Å 3 , $d_{\text{выч}} = 1.322$ г/см 3 , $Z = 8$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$). Пространственная группа $Pbca$.

В расчётах использовано 2935 отражений с интенсивностью $I > 2\sigma(I)$. Структура расшифрована прямым методом по программе "Sir-2002" [3] и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы Н выявлены из разностного синтеза электронной плотности. Окончательные факторы расходимости $R = 0.0386$, $wR_2 = 0.0980$. Уточнение геометрии проведено по программе SHELXL-97 [2]. Данные по

структуре депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 751927).

3-(3-(2-Метилпиперидино)пропил)-5-(4-нитрофенил)тиазол-2(3Н)-тион (2). К охлаждённому до 0–5 °С раствору 1.1 г (7.0 ммоль) 1-(3-аминопропил)-2-пипеколина и 0.73 г (7.2 ммоль) триэтиламина в 10 мл 2-пропанола при перемешивании добавляют по каплям раствор 0.55 г (7.2 ммоль) сероуглерода в 10 мл 2-пропанола. Перемешивают ~2 ч, затем при комнатной температуре к суспензии дитиокарбамата добавляют 1.15 г (7.0 ммоль) *n*-нитрофенилоксирана и 1.23 г (10 ммоль) нитробензола. Перемешивают ~6 ч при комнатной температуре и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывая несколько раз холодным 2-пропанолом. Выход соединения **2** 1.08 г (41%), ярко-золотистые чешуйчатые кристаллы с т. пл. 170–171 °С (из 2-пропанола). Для РСА кристаллы в виде жёлтоватых иголок получают при медленном испарении маточного раствора соединения **2** после его перекристаллизации из 2-пропанола. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1595 (C=S), 1518, 1339 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.95 (3H, д, *J* = 6.3, CH₃); 1.15–1.56 (6H, м, H-3,4,5 заместителя R); 1.95 (2H, м, H-8 заместителя R); 2.04 (1H, м, H-2 заместителя R); 2.26 (2H, м, H-6 заместителя R); 2.73 (2H, м, H-7 заместителя R); 4.18 (2H, м, H-9 заместителя R); 7.75 (2H, д, *J* = 8.9, 2H-*m* Ar); 8.28 (2H, д, *J* = 8.9, 2H-*o* Ar); 8.45 (1H, с, N–CH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 377 [M]⁺ (5.41), 344 (17.9), 279 (36.9), 278 (33.5), 233 (20.2), 138 (67), 124 (52), 112 (82.9), 98 (44.7), 97 (41.7), 56 (49.6), 55 (88.2), 44 (40.9), 42 (63.8), 41 (100). Найдено, %: C 57.71; H 6.46; N 11.44. C₁₈H₂₃N₃O₂S₂. Вычислено, %: C 57.27; H 6.14; N 11.13.

2-Гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил-4-хлорбензидитиокарбамат (3а). К охлаждённому до 0–5 °С раствору 2.83 г (0.02 моль) 4-хлорбензиламина и 2.12 г (0.021 моль) триэтиламина в 15 мл 2-пропанола при перемешивании добавляют по каплям раствор 1.60 г (0.021 моль) сероуглерода в 10 мл 2-пропанола. Перемешивают ~2 ч, затем при комнатной температуре добавляют 3.30 г (0.02 моль) 4-нитрофенилоксирана, 2.46 г (0.02 моль) нитробензола, постепенно увеличивая нагрев до 35–40 °С. Через 5–7 ч раствор с выпавшим жёлтым осадком охлаждают. Выход соединения **3а** 5.51 г (72%), жёлтые мелко-кристаллические вещества с т. пл. 143–145 °С (из 2-пропанола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3329 (ОН), 1597 (C=S), 1526, 1343 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.41 (1H, д, д, *J* = 7.9, *J* = 13.6, S–CH_a); 3.67 (1H, д, д, *J* = 4.3, *J* = 13.6, S–CH_b); 4.81 (2H, уш. д, *J* = 5.0, N–CH₂); 4.95 (1H, м, CH(OH)); 6.06 (1H, д, *J* = 4.7, OH); 7.28 (2H, д, *J* = 8.4, Ar); 7.39 (2H, д, *J* = 8.4, Ar[Cl]); 7.69 (2H, д, *J* = 8.7, Ar); 8.22 (2H, д, *J* = 8.7, ArNO₂); 10.49 (1H, уш. т, *J* = 5.47, N–H). Найдено, %: C 50.53; H 4.31; N 7.74. C₁₆H₁₅ClN₂O₃S₂. Вычислено, %: C 50.19; H 3.95; N 7.32.

5-(4-Нитрофенил)-3-(4-хлорбензил)тиазол-2(3Н)-тион (3б) получают по аналогии с соединением **2** из 1.42 г (0.01 моль) 4-хлорбензиламина, 1.11 г (0.011 моль) триэтиламина, 0.83 г (0.011 моль) сероуглерода, 1.65 г (0.01 моль) 4-нитрофенилоксирана и 1.23 г (0.01 моль) нитробензола, но при добавлении оксирана при температуре 75–80 °С на конечной стадии реакции. Выход соединения **3б** 1.70 г (47%), ярко-жёлтые игольчатые кристаллы с т. пл. 189–190 °С (из этанола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1592 (C=S), 1515, 1343 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 5.42 (2H, с, CH₂); 7.46 (4H, с, Ar[Cl]); 7.76 (2H, д, *J* = 8.9, Ar); 8.27 (2H, д, *J* = 8.9, ArNO₂); 8.56 (1H, с, N–CH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 362 [M]⁺ (1.7), 127 (34.3), 125 (100), 89 (38.6), 63 (16.2). Найдено, %: C 53.37; H 3.39; N 8.09. C₁₆H₁₁ClN₂O₂S₂. Вычислено, %: C 52.96; H 3.06; N 7.72.

2-Гидрокси-2-(4-нитрофенил)этилморфолиодитиокарбамат (4) получают по аналогии с соединением **3а** из 1.02 г (0.01 моль) 4-аминоморфолина, 1.11 г (0.011 моль) триэтиламина, 0.83 г (0.011 моль) сероуглерода, 1.65 г (0.01 моль) 4-нитрофенилоксирана и 1.23 г (0.01 моль) нитробензола. Выход соединения **4** 2.30 г (выход 67%), светло-бежевые игольчатые кристаллы с т. пл. 177–178 °С (из

этанол). Для РСА кристаллы выращивают при медленном испарении раствора соединения **4** в этаноле. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3349 (ОН), 1601 ($-\text{C}=\text{S}$), 1521, 1347 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.79 (4H, уш. с, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.17 (1H, д. д, $J = 8.7$, $J = 13.6$, $\text{S}-\text{CH}_a$); 3.58 (1H, д. д, $J = 3.8$, $J = 13.6$, $\text{S}-\text{CH}_b$); 3.70 (4H, уш. с, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.94 (1H, м, $\text{CH}(\text{OH})$); 5.93 (1H, д, $J = 5.1$, ОН); 7.70 (2H, д, $J = 8.7$, Ar); 8.22 (2H, д, $J = 8.8$, ArNO_2); 11.02 (1H, с, N–H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 242 (8), 178 (26), 153 (59), 151 (90), 106 (55), 86 (92), 59 (88), 42 (100). Найдено, %: С 45.81; Н 5.27; N 12.53. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 45.47; Н 4.99; N 12.24.

Работа выполнена при финансовой поддержке общественного фонда "Фонда Первого Президента Республики Казахстан" (грант № 112-09).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Кулаков, Г. М. Исабаева, О. А. Нуркенов, С. Д. Фазылов, *XTC*, 631 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 498 (2009)].
2. G. M. Sheldrick, *SHELXL-97* – Crystal Structure Refinement – dos/win95/nt version + 1993-97, Release 97-2.
3. M. C. Burla, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, SIR2002: the program, *J. Appl. Crystallogr.*, **36**, 1103 (2003).

*Институт органического синтеза и углекислотной химии
Республики Казахстан,
Караганда 100008, Республика Казахстан
e-mail: kulakov_iv@mail.ru*

Поступило 30.10.2009

*^aМеждународный научно-производственный
холдинг "Фитохимия"
Караганда 100009, Республика Казахстан*