

А. Ю. Лякина, А. А. Формановский, И. С. Попова, И. В. Михура

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕАКЦИИ МЕТАЛЛИРОВАНИЯ
ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ
2-(5-МЕТИЛ-2-ТИАЗОЛИЛ)ЭТАНОЛОВ

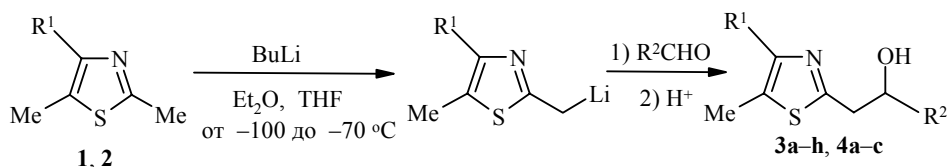
Взаимодействие анионов, полученных обработкой бутиллитием 2,4,5-триметилтиазола и 2,5-диметил-4-фенилтиазола, с алифатическими и ароматическими альдегидами приводит к замещенным 2-тиазолил-1-этанолам. Установлено, что реакция металлизации проходит по 2-метильной группе тиазолов.

Ключевые слова: бутиллитий, 2,5-диметил-4-фенилтиазолил-анион, 2-тиазолилэтанолы, металлизирование.

Металлирование бутиллитием алкил- и арилзамещенных тиазолов — ключевая реакция для получения различных функциональных производных таких соединений. Подробно изучены взаимодействие 2-метилбензотиазола с бутиллитием и реакции образующегося аниона с хлорангидридами и эфирами карбоновых кислот, альдегидами и другими электрофилами [1].

Очень небольшое количество работ посвящено металлизированию арил- и алкил-2,4,5-замещенных тиазолов. Показано, что в случае 2-метил-4-фенилтиазола наличие стабилизирующего анион фенильного заместителя в положении 4 тиазола увеличивает кислотность атома водорода в положении 5, и именно это положение подвергается электрофильной атаке. Напротив, в случае 2,4-диметилтиазола кислотность атома водорода в положении 5 тиазола меньше кислотности атома водорода метильной группы в положении 2, поэтому атака электрофила осуществляется по группе 2-CH₃ [2].

В литературе нет данных о металлизировании 2,5-диметил-4-замещенных тиазолов. Для установления влияния природы заместителя в положении 4 тиазола на условия и направление реакции металлизирования 2,5-диметилтиазолов бутиллитием мы изучали конденсацию анионов, полученных из 2,5-диметилтиазолов, содержащих в положении 4 метильный или фенильный заместители с достаточно представительным набором альдегидов:



1, 3 R¹ = Me, 3 a R² = *i*-Pr, b R² = *i*-Bu, c R² = Ph, d R² = 2-CF₃C₆H₄, e R² = 3-CF₃C₆H₄,
f R² = 4-MeSC₆H₄, g R² = 4-F-3-MeOC₆H₃, h R² = 2-F-4-MeOC₆H₃; 2, 4 R¹ = Ph;
4 a R² = Ph, b R² = 2-FC₆H₄, c R² = 3-FC₆H₄

Нами впервые получены замещенные 2-тиазолил-1-этанола **3a–h** и **4a–c** (табл. 1). Металлирование тиазола **1** и обработку аниона альдегидами проводили при температуре -70 °С. Выходы соединений **3a–h** 20–60%. Металлирование тиазола **2** и последующую обработку аниона альдегидами проводили при температуре -100 °С, при повышении температуры реакции тиазола **2** с бутиллитием до -70 °С выходы соединений **4a–c** снижаются.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **3a–h** и **4a–c** сигналы протонов метиленовой группы в положении 2 тиазола неэквивалентны и представляют собой дублеты дублетов с разными значениями КССВ (табл. 2). Сигнал протона группы СН для соединений **3c–h** и **4a–c**, в которых R^2 представляет собой замещенный или незамещенный фенильный радикал, лежит в области 5.00–5.50 м. д. В случае же соединений **3a** и **3b**, в которых R^2 представляет собой, соответственно, изопропильный и изобутильный радикалы, сигнал смещен в область сильного поля и наблюдается при 3.69 (для соединения **3a**) и 4.02 м. д. (для соединения **3b**).

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики соединений **3a–h**, **4a–c**

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, %* Вычислено, %				R_f (ТСХ)**	Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	Н	С			
3a	$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NOS}$	<u>63.77</u>	<u>6.48</u>	<u>6.94</u>	<u>13.67</u>	0.45	Масло	60
		60.26	8.60	7.03	16.09			
3b	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NOS}$	<u>59.51</u>	<u>8.76</u>	<u>6.94</u>	<u>13.50</u>	0.35	Масло	40
		61.93	8.98	6.57	15.03			
3c	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NOS}$	<u>65.05</u>	<u>6.48</u>	<u>6.94</u>	<u>13.51</u>	0.35	90–92	55
		66.92	6.48	6.00	13.74			
3d	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NOS}$	<u>55.88</u>	<u>4.71</u>	<u>4.71</u>		0.25	117–119	50
		55.80	4.68	4.65				
3e	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NOS}$	<u>55.39</u>	<u>4.64</u>	<u>4.89</u>		0.27	98–99	50
		55.80	4.68	4.65				
3f	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NOS}_2$	<u>59.96</u>	<u>6.19</u>	<u>5.50</u>	<u>21.54</u>	0.24	95–97	53
		60.18	6.13	5.01	22.95			
3g	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FNO}_2\text{S}$	<u>59.79</u>	<u>5.70</u>	<u>5.02</u>		0.16	94–95	51
		59.77	5.73	4.98				
3h	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FNO}_2\text{S}$	<u>59.93</u>	<u>5.76</u>	<u>5.05</u>		0.45	68–70	25
		59.77	5.73	4.98				
4a	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NOS}$	<u>73.21</u>	<u>5.85</u>	<u>4.65</u>	<u>10.71</u>	0.45	95	60
		73.19	5.80	4.74	10.86			
4b	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNOS}$	<u>68.81</u>	<u>5.28</u>	<u>4.56</u>		0.50	108–110	55
		68.99	5.15	4.47				
4c	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNOS}$	<u>68.89</u>	<u>5.45</u>	<u>4.64</u>		0.50	87–90	55
		68.99	5.15	4.47				

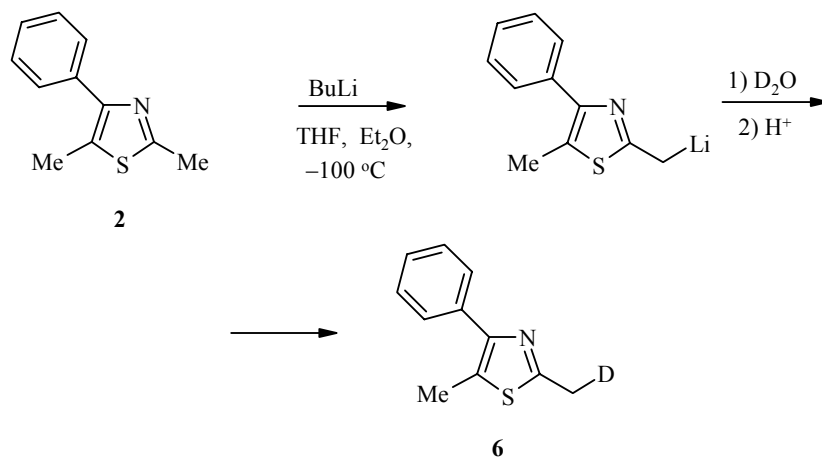
* Образцы веществ **3a–h** и **4a–c** для элементного анализа были получены перекристаллизацией из гексана.

** Бензол–ацетон, 10:1 (соединения **3f,g**, **4a–c**); 4:1 (соединения **3a–c,h**); 19:1 (соединения **3d,e**).

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений 3a–h, 4a–c

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)				
	CH_2	CH (м)	CH_3 (с)	другие сигналы	ОН (1H, уш. с)
3a	2.95 (1H, м); 2.85 (1H, д, д, $^3J=7.5$, $^2J=15.4$)	3.69	2.24 (3H); 2.21 (3H)	1.63–1.75 (1H, м); 0.90–1.0 (6H, м)	4.00
3b	2.98 (1H, д, д, $^3J=2.5$, $^2J=16.4$); 2.82 (1H, д, д, $^3J=8.5$, $^2J=16.4$)	4.02	2.27 (6H)	1.76–1.86 (1H, м); 1.44–1.52 (2H, м); 1.18–1.26 (2H, м); 0.93 (3H, м), 0.89 (3H, м)	
3c	3.21 (1H, д, д, $^3J=2.5$, $^2J=15.4$); 3.14 (1H, д, д, $^3J=8.3$, $^2J=15.4$)	5.07	2.23 (6H)	7.38 (2H, м); 7.32 (2H, м); 7.26 (1H, м)	
3d	3.18 (1H, д, д, $^3J=2.0$, $^2J=15.0$); 3.04 (1H, д, д, $^3J=9.0$, $^2J=15.0$)	5.46	2.27 (6H)	7.88 (1H, д, $J=8.5$); 7.62 (1H, м, $J=8.5$); 7.57 (1H, м, $J=7.8$); 7.38 (1H, м, $J=7.8$)	5.10
3e	3.22 (1H, д, д, $^3J=2.0$, $^2J=13.3$); 3.11 (1H, д, д, $^3J=7.5$, $^2J=13.3$)	5.16	2.23 (6H)	7.67 (1H, уш. с); 7.58 (1H, м); 7.52 (1H, м); 7.44 (1H, м)	4.97
3f	3.17 (1H, д, д, $^3J=3.0$, $^2J=15.2$); 3.11 (1H, д, д, $^3J=8.5$, $^2J=15.2$)	5.03	2.27 (6H)	7.35 (2H, д, $J=8.4$); 7.22 (2H, д, $J=8.4$); 2.45 (3H, с, CH_3S)	4.65
3g	3.16 (2H, м)	5.03	2.27 (3H); 2.26 (3H)	7.04 (1H, м); 6.98 (1H, м); 6.81–6.89 (1H, м); 3.80 (3H, с, CH_3O)	
3h	3.25 (1H, д, д, $^3J=2.5$, $^2J=15.0$); 3.13 (1H, д, д, $^3J=8.7$, $^2J=15.0$)	5.31	2.24 (6H)	7.42 (1H, м); 6.68 (1H, м); 6.57 (1H, м); 3.79 (3H, с, CH_3O)	
4a	3.30 (1H, д, д, $^3J=4.5$, $^2J=15.0$); 3.25 (1H, д, д, $^3J=8.5$, $^2J=15.0$)	5.19	2.53 (3H)	7.64 (2H, м); 7.43 (4H, м); 7.35 (3H, м); 7.28 (1H, м)	
4b	3.38 (1H, д, д, $^3J=3.0$, $^2J=15.2$); 3.23 (1H, д, д, $^3J=9.0$, $^2J=15.2$)	5.44	2.25 (3H)	7.64 (2H, м); 7.12–7.66 (7H, м)	
4c	3.20 (1H, д, д, $^3J=3.0$, $^2J=15.1$); 3.11 (1H, д, д, $^3J=8.8$, $^2J=15.1$)	5.02	2.27 (3H)	7.60 (1H, м); 7.52 (5H, м); 7.43 (1H, м); 7.31 (1H, м); 7.11 (1H, м)	

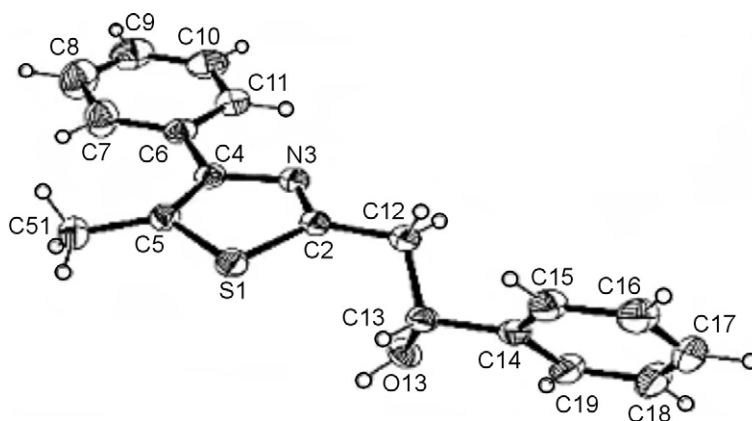
Для подтверждения протекания реакции металлирования по 2-метильной группе тиазола в обычных условиях синтезирован 2,5-диметил-4-фенилтиазолид-анион и обработан D₂O. Полученное соединение **6** очищали хроматографически и регистрировали его спектр ЯМР ¹³C. В качестве дополнительного эталона использовали спектр ЯМР ¹³C 2-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-циклогепта[*d*]-1,3-тиазола (**5**) [3] для надежной идентификации сигнала 2-метильной группы тиазолов.



В спектрах ЯМР ¹³C соединения **2** присутствует сигнал 12.05 м. д., в спектре же соединения **5** сигнал в этой области отсутствует. Это позволяет отнести сигнал 12.38 м. д. в спектре соединения **6** к атому углерода метильной группы в положении 5 тиазола. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **2**, **5** и **6** присутствуют сигналы в области 18 м. д. (18.57 для **2**, 18.00 для **5** и 18.56 для **6**). В случае недеютерированных тиазолов **1**, **2** и **5** этот сигнал представляет собой синглет, а в случае дейтерированного тиазола **6** – триплет ($J = 88.8$ Гц). Это позволяет отнести сигнал в области 12 м. д. к атому углерода метильной группы в положении 2 тиазолов **2** и **5**. Поскольку в спектре дейтерированного соединения **6** сигнал в области 12 м. д. расщепляется в триплет, можно предположить, что в случае 2,5-диметилзамещенных тиазолов наличие фенильного заместителя в положении 4 тиазола не влияет на кислотность водорода 5-метильной группы и реакция металлирования проходит по 2-метильной группе.

Масс-спектры полученных 2-тиазолилэтанола малоинформативны из-за неустойчивости соединений к электронному удару. В спектре соединения **4a** присутствует малоинтенсивный пик молекулярного иона с m/z 295, пик наибольшей интенсивности с m/z 276 соответствует, предположительно, 5-метил-4-фенил(2-фенилэтилен)тиазолий-катиону с сопряженной системой двойных связей. В спектре также присутствует интенсивный пик с m/z 189, что соответствует массе исходного тиазола **2**.

Структура соединения **4a** подтверждена данными РСА [4]. В кристалле молекулы **4a** связаны межмолекулярными водородными связями ОН...N, и тиазольное кольцо из-за сопряжения расположено в одной плоскости с фенильным кольцом в положении 4 (рисунок).



Строение молекулы 2-тиазолил-1-этанола **4a** и нумерация атомов

Таким образом, показано, что металлизирование 2,5-диметилтиазолов, содержащих в положении 4 метильный и фенильный заместители, приводит к образованию анионов по метильной группе в положении 2. Последующая реакция анионов с альдегидами приводит к получению 2-тиазолил-1-этанолов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker AMX-400 (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Температуру плавления определяли на нагревательном столике Voetius (скорость нагрева 4 град/мин). Масс-спектр соединения **4a** получали на приборе Kratos MS-890A, энергия ионизации электронов 70 эВ, температура ионизационной камеры 200 °С. Растворители использовали после тщательной очистки и сушки. Тиазолы **1** и **2** получали по методу Ганча [5] взаимодействием тиоацетамида с 3-бром-2-бутанолом [6] и 2-бром-1-фенилпропаном [7].

2-Тиазолил-1-этанола 3a–h и 4a–c (общая методика). Раствор 1 г (7.87 ммоль) тиазола **1** в смеси 20 мл эфира и 4 мл ТГФ охлаждают до -70 °С (толуол, сухой лед, жидкий азот) при перемешивании в токе аргона. В течение 10 мин с помощью шприца добавляют 1.6-кратный избыток 1.6 моль/л раствора BuLi в гексане (8 мл, 12.6 ммоль) и перемешивают 30 мин, при этом бесцветный раствор становится красно-черным. Затем к раствору в течение 10 мин добавляют 1.2-кратный избыток альдегида, растворенного в 2 мл ТГФ, и выдерживают 20–30 мин, после чего добавляют 20 мл 1 моль/л водного раствора лимонной кислоты и оставляют реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры, промывают водой (2×20 мл) и 10 мл насыщенного раствора NaCl, сушат Na_2SO_4 , упаривают растворитель и остаток сушат в вакууме масляного насоса.

2-Тиазолил-1-этанола 4a–c получают по с изложенной выше методике из расчета 1 г (5.29 ммоль) тиазола **2**, 6 мл (9.5 ммоль) бутиллития, бутиллитий добавляют при -100 °С.

2-(2-Гидрокси-3-метилбутил)-4,5-диметил-1,3-тиазол (3a). Желтое масло. Выход 1 г.

2-(2-Гидрокси-4-метилпентил)-4,5-диметил-1,3-тиазол (3b). Очищают перегонкой с паром, получают 0.7 г (40%) желтого масла.

2-(2-Гидрокси-2-фенилэтил)-4,5-диметил-1,3-тиазол (3c). Красное масло растирают в охлажденной до $+5$ °С смеси эфир–гексан, 1:1. Получают 1 г желтого порошка.

2-[2-Гидрокси-2-(2-трифторметилфенил)этил]-4,5-диметил-1,3-тиазол (3d). Белый порошок промывают гексаном и сушат. Выход 1.2 г.

2-[2-Гидрокси-2-(3-трифторметилфенил)этил]-4,5-диметил-1,3-тиазол (3e). После растирания с гексаном получают 1.17 г белого порошка.

2-[2-Гидрокси-2-[4-(метилсульфанил)фенил]этил]-4,5-диметил-1,3-тиазол (3f). Оранжевые кристаллы промывают гексаном и сушат. Выход 1.75 г.

2-[2-Гидрокси-2-(3-метокси-4-фторфенил)этил]-4,5-диметил-1,3-тиазол (3g). Масло кристаллизуется самопроизвольно в течение недели, желтые мелкие кристаллы промывают гексаном и сушат. Выход 1.2 г.

2-[2-Гидрокси-2-(4-метокси-2-фторфенил)этил]-4,5-диметил-1,3-тиазол (3h) очищают хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3). Полученное масло кристаллизуется самопроизвольно в течение 3 дней. Кристаллы отделяют и промывают холодным гексаном. Выход 0.5 г.

2-(2-Гидрокси-2-фенилэтил)-5-метил-4-фенил-1,3-тиазол (4a). После перекристаллизации из гексана получают 0.5 г белого порошка.

2-[2-Гидрокси-2-(2-фторфенил)этил]-5-метил-4-фенил-1,3-тиазол (4b). После растирания с гексаном получают 0.9 г желтоватого порошка.

2-[2-Гидрокси-2-(3-фторфенил)этил]-5-метил-4-фенил-1,3-тиазол (4c). После растирания с гексаном получают 0.9 г желтоватого порошка.

2-Дейгерометил-5-метил-4-фенил-1,3-тиазол (6). Анион тиазола **2** генерируют аналогично изложенной выше методике в пересчете на 0.1 г (0.53 ммоль) исходного тиазола **2**. При $-100\text{ }^\circ\text{C}$ добавляют 1 мл (1.6 ммоль) бутиллития. Через 30 мин добавляют 0.1 мл (5.2 ммоль) D_2O и выдерживают 30 мин при $-100\text{ }^\circ\text{C}$, после чего добавляют 20 мл 1 моль/л водного раствора лимонной кислоты и оставляют реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь промывают водой (2×20 мл) и 10 мл насыщенного раствора NaCl , сушат Na_2SO_4 , упаривают растворитель и сушат в вакууме масляного насоса. Полученное желтое масло очищают хроматографически (SiO_2 , 1% ацетона в бензоле). Выход 0.05 г (49%) бесцветного масла.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. V. Costa, A. Brembilla, D. Roizard, P. Loshon, *J. Heterocycl. Chem*, **28**, 1541 (1991).
2. *Thiazole and its Derivatives*, J. V. Metzger (Ed.), J. Wiley&Sons, New York, 1979, 1.
3. S. Morosawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **33**, 1108 (1960).
4. V. B. Rybakov, A. Yu. Liakina, I. S. Popova, A. A. Formanovsky, L. A. Aslanov, *Acta Crystallogr.*, **E59**, 1293 (2003).
5. A. Hantch, *Liebigs Ann. Chem.*, **250**, 257 (1889).
6. N. C. Deno, R. Fishbein, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7445 (1973).
7. *Синтезы органических препаратов*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1949, **2**, 117.

Институт биоорганической химии
им. академиков М. М. Шемякина
и Ю. А. Овчинникова РАН,
Москва 117997
e-mail: synorg@ibch.ru

Поступило в редакцию 25.11.2003