

НОВИЙ МЕТОД ЦИКЛІЗАЦІЇ N-(3-АРИЛ-2-ПРОПЕНОЇЛ)-N-R¹-N'-R²-ТІОСЕЧОВИН В 2-(R²-ІМІНО)-3-R¹-6-АРИЛ-2,3,5,6-ТЕТРАГІДРО-4H-1,3-ТІАЗИН-4-ОНИ

Встановлено, що N-(3-арил-2-пропеноїл)-N-R¹-N'-R²-тіосечовини при нагріванні в ацетоні, насиченому хлороводнем, циклізуються в гідрохлориди 2-(R²-іміно)-3-R¹-2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-онів. Запропоновано ймовірну схему механізму цієї реакції.

Відомо, що похідним 2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-ону притаманна висока пестицидна активність [1-5]. Одним із найдоступніших і найзручніших способів синтезу сполук цього класу є внутрішньомолекулярна циклізація N-(3-R¹-2-пропеноїл)-N'-R²-тіосечовин (R¹=R²= H, Alk, Ar) [1, 6-13]. Але легкість циклізації цих N-ацилтіосечовин суттєво залежить від їх будови: якщо ацилтіосечовина – похідне слабкого вторинного аміну (аніліну, дифеніламіну), то реакція відбувається при недовготривалому нагріванні (1 год в киплячому бензолі) [6]. У випадку похідних сильних амінів (аміаку, N-метиланіліну, диметиламіну) для її перебігу потрібне тривале нагрівання в киплячому толуолі [7] або ж витримування в присутності каталізаторів - ефірату трьохфтористого бору [8] чи гідриду літію (етилату натрію) в диметилформаміді (безводному етанолі) [9-11].

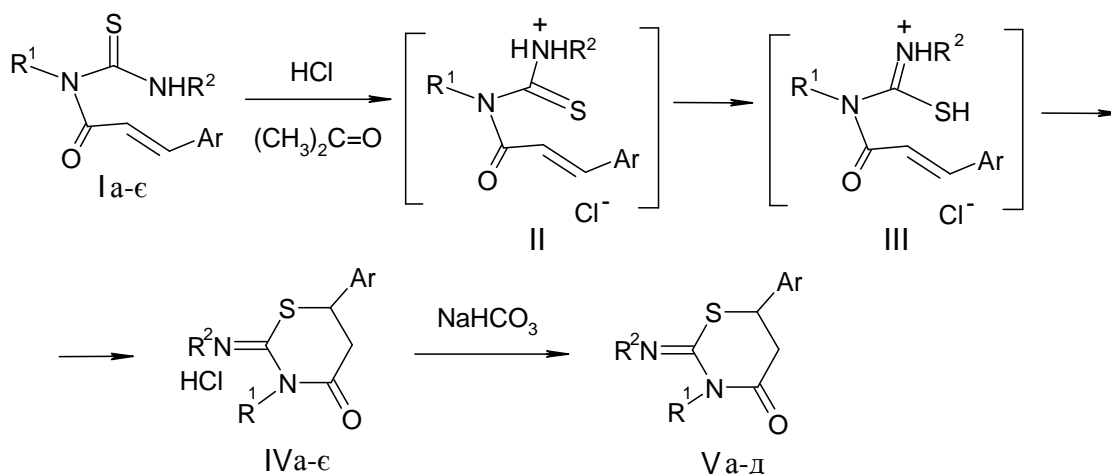
Слід зазначити, що циклізація N-(3-арил-2-пропеноїл)-N-R¹-N'-R²-тіосечовин ніким не досліджувалась, незважаючи на те, що використання таких субстратів, на відміну від N-(3-R¹-2-пропеноїл)-N'-R²-тіосечовин, дає можливість синтезувати 1,3-тіазин-4-они з арильними (алкільними) замісниками в положенні 3 тіазинового кільця.

Встановлено, що, на відміну від N-(3-R¹-2-пропеноїл)-N'-R²-тіосечовин [6-9], N-(3-арил-2-пропеноїл)-N-R¹-N'-R²-тіосечовини (Ia-є) не циклізуються ні при кип'ятінні їх толуольного розчину, ні при витримуванні 0.5 год при 160°C.

Нами розроблено метод циклізації N-(3-арил-2-пропеноїл)-N-R¹-N'-R²-тіосечовин (Ia-є) в 2-(R²-іміно)-3-R¹-2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-онів (IVa-є), який полягає у нагріванні їх ацетонового розчину в присутності хлороводню. Продукти реакції при цьому утворюються у вигляді нерозчинних в ацетоні гідрохлоридів (IVa-є) з виходом 64-87%. Вільні основи (Va-д) з гідрохлоридів (IVa-є) можна отримати дією на останні 10%-ним водним розчином гідрокарбонату натрію з виходом 80-90%.

Використання хлороводню, який є доступною сполукою, в якості циклізуючого реагента має незаперечні переваги перед використанням з цією метою таких каталізаторів, як ефірат трифтористого бору [10] чи етилату натрію в безводному етанолі [12].

Схема проведених нами перетворень:



Ia,б,д,е, IVa,б,д,е, Va,б,д R² = CH₃; Ib,в,г,д, IVb,в,г,д, Vb,в,г R² = H; Ia, IVa, Va R¹ = CH₃; Ib,в,г,д, IVб,в,г,д, Vб,в,г,д R¹ = C₆H₅; Ie,е, IVe,е R¹ = H; Ia,б,е,е, IVa,б,е,е Ar = C₆H₅; Ib, IVb, Vb

Ar = 4-FC₆H₄; Iг, IVг, Vг Ar = 4-CH₃OC₆H₄; Id, IVд, Vд Ar = 2-тієніл

Ацилтіосечовини (Ia-е) були синтезовані конденсацією відповідних тіосечовин з 3-арил-2-пропеніохлоридами в піридині. Їх структура, а також будова 2-(R²-іміно)-3-R¹-2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-онів (Va-д) та гідрохлоридів (IVa-е) доказана за допомогою ІЧ, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопії, а склад – за допомогою елементного аналізу.

В спектрах ЯМР ¹H ацилтіосечовин (Ia-е) спостерігаються характеристичні сигнали вінільних протонів CH=CH і протонів NH-C=S (відповідно дублети 5.84-6.99, 7.63-7.78 і уширені синглети 10.08-11.80 м.д.), а в спектрах 1,3-тіазин-4-онів (IVa-е) і (Va-д) проявляються мультиплетні сигнали системи ABX групи CH₂-CH (відповідно 3.12-3.46, 3.42-3.82 і 4.51-5.74 м.д.). В ІЧ-спектрах всіх синтезованих сполук характеристичними є смуги поглинання груп C=N і C=O (відповідно 1600-1640 і 1685-1720 см⁻¹).

Ймовірно, ця реакція перебігає як протонування N-атому тіоамідного фрагменту тіосечовин (Ia-е) з утворенням інтермедіату (II). Останній, очевидно, ізомеризується в проміжний продукт (III), в якому відбувається атака меркаптогрупи по активованому подвійному зв'язку, продуктом якої є гідрохлориди (IVa-е).

Запропонований нами метод дозволяє отримувати 2-(R²-іміно)-3-R¹-6-арил-2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-они з різними замісниками в положеннях 2,3,6 тіазинового кільця.

Розроблений нами спосіб синтезу 2-(R²-іміно)-3-R¹-6-Ar-2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-онів є економічно доцільнішим і технологічно простішим, ніж методи [8-13], і може знайти використання в хімічній та фармацевтичній промисловості.

Спектри ЯМР ¹H і ¹³C записані на приладі Varian - 300 (робоча частота, відповідно,

300 і 75 МГц). ІЧ-спектри зареєстровані на приладі UR-20 в таблетках KBr.

Синтез N-(3-арил-2-пропеноїл)-N-R¹-N'-R²-тіосечовин (Ia-є). До розчину 0.01 моль N-R¹-N'-R²-тіосечовини (Ia-д) в 15 мл сухого піридину добавляли розчин 0.01 моль 3-арил-2-пропеноїлхлориду (IIa-г) в 8 мл бензолу, витримували 1 год при 50°C, охолоджували, добавляли 50 мл холодної води і відфільтровували осад (Ia-є), який сушили і перекристалізували з ізопропанолу.

N-(3-Феніл-2-пропеноїл)-N,N'-диметилтіосечовина (Ia). Вихід 1.474 г (63%), т.пл. 130-132°C. ІЧ спектр (KBr, ν , см⁻¹): 1370, 1410, 1460, 1500, 1565, 1610, 1680, 3000, 3100. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J, Гц): 3.20 д (3H, CH₃NH, J 4.3), 3.84 с (3H, CH₃N), 6.92 д (1H, H², J 15.0), 7.35 м (3H, C₆H₅), 7.57 м (2H, C₆H₅), 7.74 д (1H, H³, J 15.0), 11.55 уш. с (1H, CH₃NH). Знайдено, %: C 61.27; H 5.74; N 12.20. C₁₂H₁₄N₂OS. Обчислено, %: C 61.51; H 6.02; N 11.96.

N-(3-Феніл-2-пропеноїл)-N-феніл-N'-метилтіосечовина (Iб). Вихід 1.628 г (55%), т.пл. 125-127°C. ІЧ спектр (KBr, ν , см⁻¹): 1350, 1420, 1490, 1520, 1610, 1640, 3000, 3200. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J, Гц): 3.26 д (3H, CH₃NH, J 4.8), 6.07 д (1H, H², J 15.3), 7.29-7.49 м (10H, 2C₆H₅), 7.69 д (1H, H³, J 15.3), 11.80 уш. с (1H, CH₃NH). Знайдено, %: C 69.17; H 5.61; N 9.18. C₁₇H₁₆N₂OS. Обчислено, %: C 68.89; H 5.44; N 9.45.

N-(3-[4-Фторфеніл]-2-пропеноїл)-N-фенілтіосечовина (Iв). Вихід 2.04 г (68%), т.пл. 138-140°C. ІЧ спектр (KBr, ν , см⁻¹): 1330, 1415, 1510, 1580, 1620, 1680, 3100, 3350. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ , м.д., J, Гц): 6.22 д (1H, H², J 14.5), 7.22-7.64 м (9H, Ar), 7.73 д (1H, H³, J 14.5), 9.81 с (1H, NH), 10.08 с (1H, NH). Знайдено, %: C 64.07; H 4.17; N 9.17. C₁₆H₁₃FN₂OS. Обчислено, %: C 63.98; H 4.36; N 9.33.

N-(3-[4-Метоксифеніл]-2-пропеноїл)-N-фенілтіосечовина (Iг). Вихід 1.872 г (60%), т.пл. 150-152°C. ІЧ спектр (KBr, ν , см⁻¹): 1320, 1420, 1500, 1580, 1610, 1670, 3150, 3300. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ , м.д., J, Гц): 3.81 с (3H, CH₃O), 6.10 д (1H, H², J 15.2), 6.99 д (2H, 4-C₆H₄, J = 9.5), 7.25-7.53 м (5H, Ph), 7.63 д (2H, 4-C₆H₄, J = 9.5), 7.74 д (1H, H³, J 15.2), 9.70 с (1H, NH), 10.11 с (1H, NH). Знайдено, %: C 65.46; H 4.99; N 9.08. C₁₇H₁₆N₂O₂S. Обчислено, %: C 65.36; H 5.16; N 8.97.

N-([2'-Тіеніл]-2-пропеноїл)-N-феніл-N'-метилтіосечовина (Iд). Вихід 1.51 г (50%), т.пл. 138-140°C. ІЧ спектр (KBr, ν , см⁻¹): 1370, 1430, 1490, 1525, 1600, 1640, 3300. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J, Гц): 3.25 д (3H, CH₃NH, J 4.8), 5.84 д (1H, H², J 15.3), 6.99 д (1H, J=4.3, H_{Het}-3), 7.13 дд (1H, J₁=4.3, J₂=3.0, H_{Het}-4), 7.17 д (1H, J=3.0, H_{Het}-5), 7.28 м (3H, H_{аром.}), 7.48 м (2H, H_{аром.}), 7.78 (1H, H³, J 15.3), 11.79 уш. с (1H, CH₃NH). Знайдено, %: C 59.82; H 4.41; N 8.97. C₁₅H₁₄N₂OS₂. Обчислено, %: C 59.58; H 4.67; N 9.26.

N-(3-Феніл-2-пропеноіл)-N'-метилтіосечовина (Ie). Вихід 1.254 г (57%), т.пл. 213-214°C (210-211°C [14]). ІЧ спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1350, 1420, 1460, 1510, 1570, 1630, 1680, 3250, 3300. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 3.08 д (3H, $\underline{\text{CH}_3\text{NH}}$, J 4.5), 6.99 д (1H, H^2 , J 15.5), 7.45 м (3H, C_6H_5), 7.58 м (2H, C_6H_5), 7.70 д (1H, H^3 , J 15.5), 10.70 уш. с (1H, CH_3NH), 11.22 с (1H, $\text{O}=\text{C}-\text{NH}$). Знайдено, %: С 60.15; Н 5.72; N 13.00. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$. Обчислено, %: С 59.98; Н 5.49; N 12.72.

N-(3-Феніл-2-пропеноіл)тіосечовина (Ie). Вихід 1.463 г (71%), т.пл. 210-212°C (т.пл. 215-216°C [15]). ІЧ спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1330, 1410, 1450, 1530, 1600, 1620, 1690, 3150, 3300. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 6.98 д (1H, H^2 , J 15.6), 7.41-7.54 м (5H, C_6H_5), 7.72 д (1H, H^3 , J 15.6), 9.44 с (1H, NH), 9.82 с (1H, NH), 11.18 с (1H, $\text{O}=\text{C}-\text{NH}$). Знайдено, %: С 58.01; Н 5.18; N 13.84. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$. Обчислено, %: С 58.23; Н 4.89; N 13.58.

Циклізація N-(3-арил-2-пропеноіл)тіосечовин (Ia-є) в гідрохлориди 2-(R^2 -іміно)-3- R^1 -6-арил-2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-онів (IVa-є). Через розчин 0.005 моль N-ацилтіосечовини (Ia-є) в 10 мл сухого ацетону при 50°C впродовж 10-20 хв пропускали сухий хлороводень. Реакційну масу охолоджували і відфільтровували гідрохлорид (IVa-є).

Гідрохлорид 3-метил-2-метиліміно-6-феніл-2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-ону (IVa). Вихід 0.976 г (72%), т.пл. 163-165°C. ІЧ спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1330, 1365, 1420, 1465, 1580, 1640, 1750, 2950-3070, 3400. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 3.12 с (3H, 2-NCH₃), 3.28 м (1H, H^5), 3.42 с (3H, 3-NCH₃), 3.56 м (1H, H^5), 5.21 м (1H, H^6), 7.44 м (5H, C_6H_5), 11.13 уш.с (1H, N'HC1). Знайдено, %: С 53.02; Н 5.82; N 10.07. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{OS}$. Обчислено, %: С 53.23; Н 5.58; N 10.35.

Гідрохлорид 2-метиліміно-3,6-дифеніл-2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-ону (IVб). Вихід 1.249 г (75%), т.пл. 160-162°C. ІЧ спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1360, 1380, 1460, 1490, 1590, 1640, 1740, 2900-3300. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 3.01 с (3H, 2-NCH₃), 3.37 м (1H, H^5), 3.76 м (1H, H^5), 5.52 м (1H, H^6), 7.35 м (3H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.55 м (7H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 11.17 уш.с (1H, N'HC1). Знайдено, %: С 61.08; Н 5.42; N 8.13. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OS}$. Обчислено, %: С 61.35; Н 5.15; N 8.42.

Гідрохлорид 2-іміно-6-(4-фторфеніл)-3-феніл-2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-ону (IVв). Вихід 1.112 г (66%), т.пл. 175-177°C. ІЧ спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1390, 1520, 1600, 1720, 2900-3200, 3400. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 3.39 м (1H, H^5), 3.82 м (1H, H^5), 5.55 м (1H, H^6), 7.31-7.42 м (4H, Ar), 7.58 м (5H, Ar), 11.00 уш.с (2H, N'HC1). Знайдено, %: С 56.91; Н 4.42; N 8.07. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{OS}$. Обчислено, %: С 57.06; Н 4.19; N 8.32.

Гідрохлорид 2-іміно-6-(4-метоксифеніл)-3-феніл-2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-ону (IVг). Вихід 1.117 г (64%), т.пл. 186-188°C. ІЧ спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1320, 1390, 1520,

1600, 1720, 2900-3100, 3400. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 3.38 м (1H, H⁵), 3.79 с (3H, CH₃O), 3.81 м (1H, H⁵), 5.43 м (1H, H⁶), 7.02 д (2H, 4-C₆H₄, $J = 10.1$), 7.43 м (4H, Ar), 7.57 м (3H, Ar), 10.65 уш.с (2H, N·HCl). Знайдено, %: С 58.74; Н 4.76; N 8.08. C₁₇H₁₇ClN₂O₂S. Обчислено, %: С 58.53; Н 4.91; N 8.03.

Гідрохлорид 2-метиліміно-6-(2-гієніл)-3-феніл-2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-ону (IVд). Вихід 1.119 г (66%), т.пл. 195-197°C. ІЧ спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1370, 1420, 1460, 1490, 1580, 1600, 1740, 2900-3100. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.99 с (3H, 2-NCH₃), 3.58 м (2H, H⁵), 5.74 м (1H, H⁶), 7.08 м (1H, H_{Het}-4), 7.27 м (3H, Ar), 7.49 м (3H, Ar), 7.61 м (1H, Ar), 11.10 уш.с (1H, N·HCl). Знайдено, %: С 52.93; Н 4.40; N 8.01. C₁₅H₁₅ClN₂OS₂. Обчислено, %: С 53.17; Н 4.46; N 8.27.

Гідрохлорид 2-метиліміно-6-феніл-2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-ону (IVe). Вихід 0.848 г (66%), т.пл. 182-184°C. ІЧ спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1350, 1385, 1460, 1500, 1550, 1640, 1740, 2900-3100. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 3.08 с (3H, NCH₃), 3.35 м (1H, H⁵), 3.55 м (1H, H⁵), 5.37 м (1H, H⁶), 7.46 м (5H, Ph), 11.10 уш.с (2H, NH·HCl). Знайдено, %: С 51.68; Н 4.83; N 11.20. C₁₁H₁₃ClN₂OS. Обчислено, %: С 51.46; Н 5.10; N 10.91.

Гідрохлорид 2-аміно-6-феніл-5,6-дигідро-4H-1,3-тіазин-4-ону (IVe). Вихід 1.053 г (87%), т.пл. 232-234°C. ІЧ спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1310, 1380, 1400, 1430, 1490, 1580, 1640, 1720, 2900-3200. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 3.12 м (1H, H⁵), 3.51 м (1H, H⁵), 5.32 м (1H, H⁶), 7.45 м (5H, C₆H₅), 11.17 уш.с (3H, NH₂·HCl). Знайдено, %: С 49.23; Н 4.82; N 11.39. C₁₀H₁₁ClN₂OS. Обчислено, %: С 49.48; Н 4.57; N 11.54.

Перетворення гідрохлоридів (IVа-д) в 4H-1,3-тіазин-4-они (Va-д).

Суспензію 0.005 моль гідрохлориду (IVа-д) в 30 мл 10%-го водного розчину NaHCO₃ перемішували 0.5 год, осад (Va-д) відфільтровували і сушили.

3-Метил-2-метиліміно-6-феніл-2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-он (Va). Вихід 1.03 г (88%), т.пл. 90-92°C. ІЧ спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1345, 1400, 1460, 1490, 1600, 1670, 2900-3000, 3250. Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 3.16 с (3H, =NCH₃), 3.21 м (2H, H⁵), 3.56 с (3H, 3-NCH₃), 4.51 м (1H, H⁶), 7.38 м (5H, C₆H₅). Знайдено, %: С 61.69; Н 5.83; N 12.19. C₁₂H₁₄N₂OS. Обчислено, %: С 61.51; Н 6.02; N 11.96.

2-Метиліміно-3,6-дифеніл-2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-он (Vб). Вихід 1.332 г (90%), т.пл. 190-192°C. ІЧ спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1340, 1390, 1400, 1450, 1490, 1605, 1670, 3000, 3100. Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 3.07 с (3H, =NCH₃), 3.36 м (2H, H⁵), 4.72 м (1H, H⁶), 7.17 м (3H, C₆H₅), 7.44 м (7H, C₆H₅). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ , м.д.): 38.2 (NCH₃), 41.2 (C⁶), 43.4 (C⁵), 127.7, 128.3, 129.1, 129.2, 129.5, 129.6, 137.6, 139.0, 152.0 (C²),

169.6 (C⁴). Знайдено, %: С 69.16; Н 5.63; N 9.21. C₁₇H₁₆N₂OS. Обчислено, %: С 68.89; Н 5.44; N 9.45.

2-Іміно-6-(4-фторфеніл)-3-феніл-2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-он (VВ). Вихід 1.29 г (86%), т.пл. 192-194°C. ІЧ спектр (KBr, ν , см⁻¹): 1370, 1425, 1470, 1520, 1580, 1600, 1690, 3080, 3300. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д.): 3.17 м (1H, H⁵), 3.51 м (1H, H⁵), 5.03 м (1H, H⁶), 7.14 м (2H, Ar), 7.23 м (2H, Ar), 7.42 м (3H, Ar), 7.54 м (2H, Ar), 9.10 с (=NH). Знайдено, %: С 64.22; Н 4.43; N 9.18. C₁₆H₁₃FN₂OS. Обчислено, %: С 63.98; Н 4.36; N 9.33.

2-Іміно-6-(4-метоксифеніл)-3-феніл-2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-он (VГ). Вихід 1.373 г (88%), т.пл. 205-207°C. ІЧ спектр (KBr, ν , см⁻¹): 1310, 1370, 1420, 1460, 1490, 1520, 1580, 1600, 1690, 3000, 3300. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д., J, Гц): 3.12 м (1H, H⁵), 3.42 м (1H, H⁵), 3.77 с (3H, CH₃O), 4.94 м (1H, H⁶), 6.95 д (2H, 4-C₆H₄, J = 8.4), 7.15 м (2H, Ar), 7.41 м (5H, Ar), 9.17 с (=NH). Знайдено, %: С 65.43; Н 4.97; N 9.09. C₁₇H₁₆N₂O₂S. Обчислено, %: С 65.36; Н 5.16; N 8.97.

2-Метиліміно-6-(2-тієніл)-3-феніл-2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-он (VД). Вихід 1.208 г (80%), т.пл. 153-155°C. ІЧ спектр (KBr, ν , см⁻¹): 1350, 1410, 1460, 1490, 1610, 1685, 2900-3000, 3080. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 3.07 с (3H, =NCH₃), 3.46 м (2H, H⁵), 4.96 м (1H, H⁶), 7.01 м (1H, Ar), 7.11 м (3H, Ar), 7.33-7.44 м (4H, Ar). Знайдено, %: С 59.74; Н 4.40; N 9.49. C₁₅H₁₄N₂OS₂. Обчислено, %: С 59.58; Н 4.67; N 9.26.

РЕЗЮМЕ. Установлено, что N-(3-арил-2-пропеноил)-N-R¹-N'-R²-тиомочевины при нагревании в ацетоне, насыщенном хлороводородом, циклизуются в гидрохлориды 2-(R²-имино)-3-R¹-2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-онів. Предложено вероятную схему механизма этой реакции.

SUMMARY. It was established that N-(3-aryl-2-propenoyl)-N-R¹-N'-R²-thioureas are transformed in the hydrochlorides of 2-(R²-imino)-3-R¹-2,3,5,6-tetrahydro-4H-1,3-thiazin-4-ones under heating in the acetone in presence of hydrochlorine. The probable scheme of the reaction mechanism is proposed.

1. *D zurilla M., Kutschy P., Tewati J.P., Ruzinsky M.* // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1998. - **63**, №1. - P.94-102; Chem. Abstr. – 1998. – **128**. - 244002e.
2. *Coombs M.E.* U.S. 4,839,356 (1989); Chem. Abstr. – 1989. - **111**. - 214497b.
3. *Gilkerson T., Jennens D., Coombs M.E.* Eur. Pat. EP 245,901 (1987); Chem. Abstr. – 1988. -

- 108.** - 131835x.
4. *Kawasaki T., Immaru D., Osaka Y., Tsushiga T., Ono S.* Eur. Pat. 50,003 (1982);
Chem. Abstr. – 1982. - **97.** - 92300b.
 5. *Dzurilla M., Kutschy P., Koscik D., Ficeri V., Kraus R.* // Chem. Pap. – 1990. – **44**, №1. -
P.45-50; Chem. Abstr. – 1990. - **113.** - 115217v.
 6. *Dzurilla M., Kristian P., Kutschy P.* // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1980. - **45**, №11. -
P.2958-2964; Chem. Abstr. –1981. - **94.** - 175017d.
 7. *Imrich J., Kristian P.* // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1982. - **47.** - P.3268-3282;
Chem. Abstr. – 1983. - **98.** - 160657w.
 8. *Dzurilla M., Kutschy P., Kristian P.* // Synthesis. – 1985. – **10.** – P.933-934;
 9. *Dzurilla M., Kutschy P., Tewati J.P., Ruzinsky M.* // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1998.
- **63**, №1.- P.94-98; Chem. Abstr. – 1998. – **128.** - 244002.
 10. *Koscik D., Dzurilla M., Kutschy P.* // Collect. Czech. Chem. Commun. –1993. - **58.** –
P.893-901; Chem Abstr. – 1993. – **119.** - 249897z.
 11. *Elghandour A.H., Ramiz A.A., Ghozlan S.A., Elmoghayar M.R.* // Liebigs Ann. Chem. –
1988. – **10.** - P.983-988.
 12. *Синеоков А.П., Сергеева М.Е.* // ЖОрХ. – 1967. – **3.** – С.1468-1471.
 13. *Dzurilla M. Kutschy P., Imrich J., Koscik D.* // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1991. -
56, №6. – P.1287-1294; Chem. Abstr. – 1991. – **115.** - 92211p.
 14. *Kristian P., Kutschy P., Dzurilla M.* // Collect. Czech. Chem. Commun. –1979. – **44**, №4 –
P.1324-1333.
 15. *Dixon A.E.* // J. Chem. Soc. – 1895. - **67.** - P.1040.

Надійшла “ ____ “ _____ 200

Київський національний університет технологій та дизайну, Київ

**Інститут органічної хімії Національної академії наук України, Київ*

2008p

УДК 547.853

В.М.Брицун, О.І.Майборода*

ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЇ 3-(R²-АМІНО)-3-МЕТИЛТІО-1-R¹-ПРОПЕНОНІВ З 2-АМІНОАЗОЛАМИ

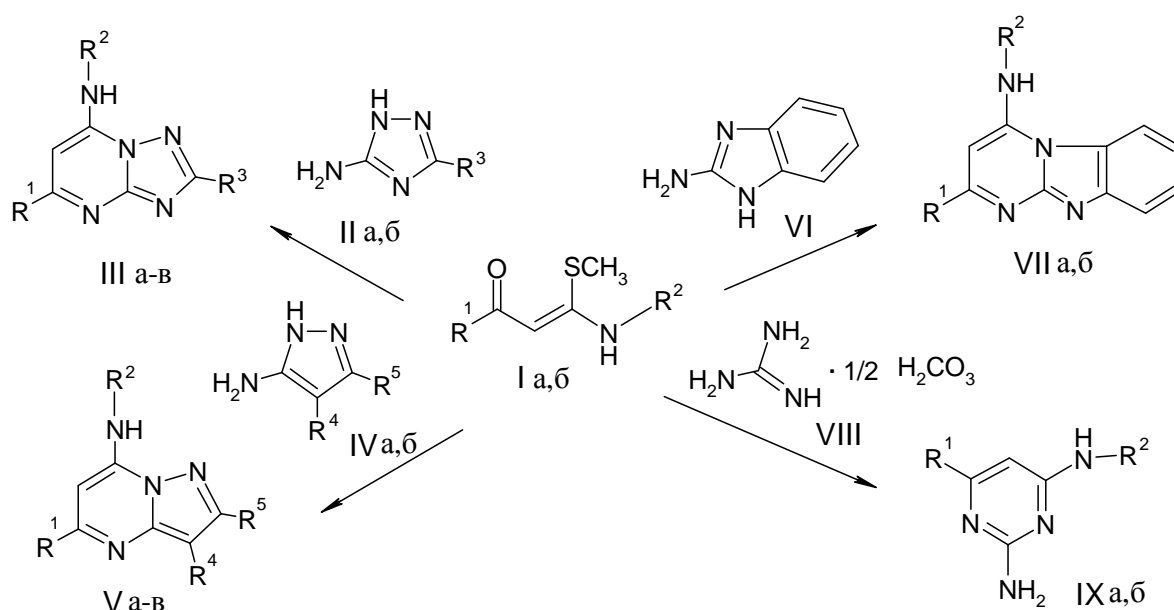
[3+3]-Циклоконденсації 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів з 2-аміноазолами, які містять ендочиклічну аміногрупу, відбуваються селективно, з утворенням біциклів – похідних піримідину. Продукти цих реакцій – результат атаки екзоциклічної та ендочиклічної аміногруп азолу, відповідно, по карбонільній та метилтіогрупі 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів.

Нещодавно нами було показано, що 3-алкіл-N-арил-3-оксопропантіоаміди реагують з такими 1,3-динуклеофілами, як 3-аміно-5-R-1,2,4-триазоли [1], 2-аміно-5-R-піридини [2], 2-амінотіазоли [3] та карбонат гуанідину [4] з утворенням ентіоамідів [4] та похідних піримідин-4-тіону та 4-(ариламіно)піримідину [1-4]. Також було встановлено, що 3-арил-N-алкіл-3-оксопропантіоаміди непридатні для таких циклізацій, тому що в умовах реакції вони самоконденсуються в 1-алкіл-5-(N-алкіламінотіокарбоніл)-4,6-диарил-1,2-дигідропіридин-2-тіони [2, 5].

Відомо, що N-R²-3-R¹-3-оксопропантіоаміди (R¹, R² = Alk, Ar) легко можуть бути перетворені в 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенони [6], які є цінними реагентами для синтезу гетероциклів [7-10]. Однак циклоконденсації 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів з аміноазолами, які можуть перебігати неселективно і призводити до утворення декількох регіоізомерних сполук, донині не досліджувались. Слід зауважити, що продуктами цих реакцій можуть також бути гетероцикли, які неможливо отримати при безпосередній взаємодії N-алкіл-3-арил-3-оксопропантіоамідів з 2-аміноазолами(азинами) по вищевказаній причині [2, 5].

Метою нашої роботи було встановлення можливостей використання 3-алкіл(арил)-аміно-3-метилтіо-1-R-пропенонів в якості субстратів для циклоконденсацій з 2-аміноазолами, а також дослідження регіоселективності цих реакцій.

Нами було знайдено, що 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенони (Ia,б) в киплячому 2-пропанолі взаємодіють з 2-аміноазолами, які містять ендоециклічну аміногрупу – 3-аміно-5-R-1,2,4-триазолами (IIa,б), 3-аміно-4-R⁴-5-R⁵-піразолами (IVa,б) і 2-амінобензімідазол (VI) – селективно, з утворенням одного продукту в кожному окремому випадку. Гетероциклічна структура цих сполук доведена за допомогою спектроскопії ЯМР ¹H, а склад - даними елементного аналізу.



R¹ = CH₃ (Ia, IIIa, Va,в, VIIб, IXa), Ph (Iб, IIIб, IIIв, Vб, VIIa, IXб); R² = Ph (Ia, IIIa, Va,в, VIIб, IXa), CH₃ (Iб, IIIб, IIIв, Vб, VIIa, IXб); R³ = H (IIa, IIIa, IIIб), SCH₃ (IIб, IIIв); R⁴ = CN (IVa, Va,б), H (IVб, Vb); R⁵ = H (IVa, Va,б), CH₃ (IVб, Vb)

Продуктом циклоконденсації 3-метилтіо-3-феніламіно-1-метилпропенону (Ia) з 3-аміно-1,2,4-триазолом (IIa) є 7-метил-5-феніламіно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (IIIa), будова якого була доведена нами за допомогою рентгеноструктурного дослідження [1]. Цей факт дає можливість стверджувати, що взаємодія 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів (Ia,б) з 3-аміно-5-метилтіо-1,2,4-триазолом (IIб) та іншими 2-аміноазолами – 3-аміно-4-R⁴-5-R⁵-піразолами (IVa,б) і 2-амінобензімідазолом (VI) – також перебігає як сукупність реакцій екзоциклічної та ендоециклічної аміногруп азолів (IIa,б, IVa,б, VI), відповідно, по карбонільній та метилтіо- групам 3-метилтіо-1-R¹-пропенонів (Ia,б) з утворенням 5-(R²-аміно)-7-R¹-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідинів (IIIб,в), 2-R¹-4-(R²-аміно)-7-R⁵-8-R⁴-піразо-

ло[1,5-*a*]піримідинів (Va-в) та 4-метиламіно-2-фенілбензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піримідинів (VIIa,б).

3-(R²-Аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенони (Ia,б) реагують також з карбонатом гуанідину (VIII), причому ця конденсація, на відміну від аналогічної реакції 3-алкіл-N-арил-3-оксопропантіоамідів [4], відбувається селективно, що дозволяє отримати продукти цієї трансформації - 2-аміно-4-(R²-аміно)-6-R¹-піримідини (IXa,б) – з виходами 71-75%.

При порівнянні реакційної здатності та регіоселективності циклоконденсацій N-R²-3-R¹-3-оксопропантіоамідів [1-4] та 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів (Ia,б) з 2-аміноазолами можна зробити висновок, що в другому випадку реакції відбуваються селективно і в більш м'яких умовах. Це явище пояснюється тим, що метилтіогрупа є кращим нуклеофугом, ніж ариламіно- та тіоксогрупа. Але 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенони, на відміну від N-R²-3-R¹-3-оксопропантіоамідів, в умовах реакції не реагують з 2-аміноазолами та 2-аміноазінами, які не містять ендоциклічної NH-групи. Цей факт обумовлений тим, що для перебігу гетероциклізації, серед продуктів якої є вода та метилмеркаптан, реагент повинен мати три Н-атоми в амідіновому фрагменті. Таке обмеження дещо звужує коло використання цієї групи реакцій. Але разом з тим в циклоконденсації з 2-аміноазолами можна вводити і S-алкільні похідні 3-арил-N-алкіл-3-оксопропантіоамідів, тоді як 3-арил-N-алкіл-3-оксопропантіоаміди непридатні для таких циклізацій [2, 5].

Слід зазначити, що реакції N-R²-3-R¹-3-оксопропантіоамідів з 2-аміноазолами, які супроводжуються елімінуванням води і сірководню [1-4], та циклоконденсації 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів (Ia,б) з 2-аміноазолами (IIa,б, IVa,б, VI), які перебігають з виділенням води і метилмеркаптану, ведуть до утворення одних і тих самих продуктів. Спільна особливість цих гетероциклізацій – це конденсація екзоциклічної та ендоциклічної аміногруп 2-аміноазолу, відповідно, з карбонільною та метилтіогрупою субстрату. Ймовірно, першою стадією гетероциклізації є атака екзоциклічної аміногрупи 2-аміноазолу по карбонільному фрагменту субстрату. На користь цього припущення свідчить виді-

лення нами з реакційного середовища ентоамідів [4].

В цілому виходи продуктів (IIIa-в), (Va-в), (VIIa,б), (IXa,б) складають 51-75%, що дозволяє використовувати циклізації 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенонів з 2-аміноазолами як препаративний метод синтезу біциклічних похідних піримідину.

Спектри ЯМР ¹H і ¹³C зареєстровані на приладі Varian - 300 (робоча частота, відповідно, 300 і 75 МГц) в розчинах ДМСО-d₆, внутрішній стандарт – ТМС.

Синтез похідних піримідину (IIIa-в), (Va-в), (VIIa,б). Розчин 0.001 моль аміноазолу (IIa,б), (IVa,б), (VI) і 0.001 моль 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенону (Ia,б) в 2 мл 2-пропанолу кип'ятили із зворотнім холодильником 8 год. Охолоджували, відфільтровували осад гетероциклу, промивали його етанолом (2x1 мл) і сушили.

7-Метил-5-феніламіно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (IIIa). Вихід 0.162 г (72%), т.пл. 183-185°C (з 2-пропанолу, т.пл. 183-185°C [1]). Спектри ЯМР ¹H та ¹³C ідентичні зареєстрованим в роботі [1]. Знайдено, %: С 63.80, Н 5.02, N 30.87. C₁₂H₁₁N₅. Обчислено, % : С 63.99, Н 4.92, N 31.09.

5-Метиламіно-7-феніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (IIIб). Вихід 0.153 г (68%), т.пл. 199-201°C (з етанолу). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч., J, Гц): 3.10 д (3H, NHCH₃, J=4.2 Гц), 6.83 с (H, H-6), 7.52 м (3H, Ph), 8.22 м (2H, Ph), 8.36 шир.с (1H, NHCH₃), 8.41 с (1H, H-2). Знайдено, %: С 64.05, Н 5.19, N 31.33. C₁₂H₁₁N₅. Обчислено, % : С 63.99, Н 4.92, N 31.09.

5-Метиламіно-2-метилтіо-7-феніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (IIIв). Вихід 0.171 г (63%), т.пл. 226-228°C (з ДМСО). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч., J, Гц): 2.63 с (3H, SCH₃), 3.08 д (3H, NHCH₃, J=4.5 Гц), 6.79 с (H, H-6), 7.52 м (3H, Ph), 8.19 м (3H, Ph + NHCH₃). Знайдено, %: С 57.79, Н 5.11, N 25.56. C₁₃H₁₃N₅S. Обчислено, % : С 57.55, Н 4.83, N 25.81.

2-Метил-4-(феніламіно)-8-ціанпіразоло[1,5-а]піримідин (Va). Вихід 0.127 г (51%), т.пл. 180-182°C (з нітрометану). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч.): 2.43 с (3H, CH₃-2), 6.37 с (1H, H-3), 7.31 м (1H, Ph), 7.46 м (4H, Ph), 8.64 с (1H, H-7), 10.32 с (1H, NH). Знайдено, %: С 67.63, Н 4.69, N 27.88. C₁₄H₁₁N₅. Обчислено, % : С 67.46, Н 4.45, N 28.09.

4-Метиламіно-2-феніл-8-ціанпіразоло[1,5-а]піримідин (Vб). Вихід 0.142 г (57%), т.пл. 205-207°C (з нітрометану). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч.): 3.12 д (3H, NHCH₃, J=3.9 Гц), 6.85 с (1H, H-3), 7.53 м (3H, Ph), 8.23 м (2H, Ph), 8.50 уш.с. (1H, NHCH₃), 8.58 с (1H, H-7). Знайдено, %: С 67.19, Н 4.22, N 28.34. С₁₄Н₁₁Н₅. Обчислено, % : С 67.46, Н 4.45, N 28.09.

2,7-Диметил-4-(феніламіно)піразоло[1,5-а]піримідин (Vв). Вихід 0.126 г (53%), т.пл. 145-147°C (з 2-пропанолу). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч.): 2.33 с (3H, CH₃-7), 2.44 с (3H, CH₃-2), 6.12 с (1H, H-8), 6.14 с (1H, H-3), 7.24 м (1H, Ph), 7.43 м (4H, Ph), 9.64 с (1H, NH). Знайдено, %: С 70.82, Н 6.20, N 23.35. С₁₄Н₁₄Н₄. Обчислено, % : С 70.57, Н 5.92, N 23.51.

4-Метиламіно-2-фенілбензо[4,5]імідазо[1,2-а]піримідин (VIIa). Вихід 0.164 г (60%), т.пл. 297-300°C (з ДМСО). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч.): 3.21 д (3H, NHCH₃, J=3.6 Гц), 6.71 с (1H, H-3), 7.31 м (1H, H-7), 7.55 м (5H, Ph + NHCH₃ + H-8), 7.73 м (1H, H-6), 8.28 м (2H, Ph), 8.45 м (1H, H-9). Знайдено, %: С 74.65, Н 4.88, N 20.16. С₁₇Н₁₄Н₄. Обчислено, % : С 74.43, Н 5.14, N 20.42.

2-Метил-4-феніламінобензо[4,5]імідазо[1,2-а]піримідин (VIIб). Вихід 0.181 г (66%), т.пл. 311-313°C (з ДМСО). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч.): 2.17 с (3H, CH₃-2), 5.53 с (1H, H-3), 6.98 м (2H, H_{Ar}), 7.03 м (1H, H-7), 7.37 м (3H, Ph), 7.55 м (2H, H_{Ar}), 8.60 д (1H, H-9, J=7.5 Гц). Знайдено, %: С 74.20, Н 4.91, N 20.65. С₁₇Н₁₄Н₄. Обчислено, % : С 74.43, Н 5.14, N 20.42.

Синтез похідних піримідину (IXа,б). Суміш 0.001 моль дрібнорозтертого карбонату гуанідину та 0.001 моль 3-(R²-аміно)-3-метилтіо-1-R¹-пропенону (Ia,б) нагрівали 30 хв при 130°C, охолоджували і обробляли киплячим етанолом (2х3 мл). Відфільтровували осад карбонату гуанідину, охолоджували і виділяли 2-аміно-4-(R²-аміно)-6-R¹-піримідини (IXа,б).

2-Аміно-6-метил-4-(феніламіно)піримідин (IXа). Вихід 0.150 г (75%), т.пл. 169-171°C (т.пл. 170-172°C [4]). Спектр ЯМР ¹H ідентичний записаному в роботі [4]. Знайдено, %: С 66.25; Н 6.26; N 28.27. С₁₁Н₁₂Н₄. Обчислено, %: С 65.98; Н 6.04; N 27.98.

2-Аміно-4-метиламіно-6-фенілпіримідин (IXб). Вихід 0.142 г (71%), т.пл. 191-193°C (з етанолу). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 2.80 д (3H, NHCH_3 , $J=4.8$ Гц), 5.93 с (2H, NH_2), 6.18 (1H, H-5), 7.40 м (3H, Ph), 7.91 м (2H, Ph). Найдено, %: С 65.85; Н 6.31; N 28.22. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 65.98; Н 6.04; N 27.98.

РЕЗЮМЕ. [3+3]-Циклоконденсации 3-(R^2 -амино)-3-метилтио-1- R^1 -пропенонов с 2-аминоазолами, содержащими эндоциклическую аминогруппу, осуществляются селективно, с образованием бициклов – производных пириимидина. Продукты этих реакций – результат конденсации экзоциклической и эндоциклической аминогрупп азола, соответственно, с карбонильной и метилтиогруппами 3-(R^2 -амино)-3-метилтио-1- R^1 -пропенонов.

SUMMARY. [3+3]Cyclocondensations of 3-(R^2 -amino)-3-methylthio-1- R^1 -propenones with 2-aminoazoles containing endocyclic aminogroup proceed selectively resulting in bicycles, pyrimidine derivatives. The condensations of exocyclic and endocyclic azole aminogroups with carbonyl- and methylthiogroups of 3-(R^2 -amino)-3-methylthio-1- R^1 -propenones correspondingly forms the products of this reactions.