

УДК 547.869

ЗАКОНОМІРНОСТІ ЦИКЛОАЦИЛЮВАННЯ ТІОСЕЧОВИН 3-АРИЛ-2-ПРОПЕНОІЛХЛОРИДАМИ

В.М.Брицун, М.О.Лозинський

Інститут органічної хімії НАН України,
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: ioch@bpci.kiev.ua

Ключові слова: лінійні і циклічні тіосечовини; 3-арил-2-пропеноїлхлориди; ацилювання; циклоацилювання; гетероциклізація; 4Н-1,3-тіазин-4-он

Узагальнено результати циклоацилювання лінійних та циклічних тіосечовин 3-арил-2-пропеноїлхлоридами. Встановлено, що pK_a тіосечовин і наявність основ є головними факторами, які впливають на напрямок їх реакцій з 3-арил-2-пропеноїлхлоридами.

THE REGULARITIES OF THE THIOUREAS CYCLOACYLATION BY 3-ARYL-2-PROPENOYLCHLORIDES
V.N.Britsun, M.O.Loizinsky

The results of the linear and cyclic thioureas cycloacylation have been generalized. It has been found that the acidity (pK_a) of thioureas and the presence of bases are the decisive factors, which influence the direction of their reactions with 3-aryl-2-propenoylchlorides.

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЦИКЛОАЦИЛИРОВАНИЯ ТИОМОЧЕВИН 3-АРИЛ-2-ПРОПЕНОИЛХЛОРИДАМИ
В.Н.Брицун, М.О.Лозинский

Обобщены результаты циклоацилирования линейных и циклических тиомочевин 3-арил-2-пропеноилхлоридами. Установлено, что pK_a тиомочевин и наличие оснований являются главными факторами, влияющими на направление их реакций с 3-арил-2-пропеноилхлоридами.

Взаємодія тіоамідів та тіосечовин зі сполуками, що містять активований кратний зв'язок, є загальним методом синтезу п'яти, шести- і семичленних сірко- та азотовмісних гетероциклів [1, 2]. Особливостями цього способу є доступність вихідних, технологічність процесу і можливість подальшої функціоналізації продуктів реакції.

Широковживаними реагентами, які використовуються для циклоацилювання тіоамідів і тіосечовин у 4Н-1,3-тіазин-4-они в м'яких умовах, є акрилова кислота, її хлорангідрид та естери [3-5]. Але застосування цих вихідних не дозволяє отримувати гетероцикли з різноманітними замісниками в положенні 6 тіазинового кільця.

Раніше було показано, що, на відміну від акрилової кислоти та її похідних, 3-арил-2-пропенові кислоти та їх естери в реакціях з тіосечовинами менш реакційноспроможні. Вони реагують з тіосечовинами в дуже жорстких умовах (сплавлення протягом 2 год при 210°C) [6] або при нагріванні в сірчаній кислоті [7]. У першому випадку з низьким виходом утворюються 2-тіоксопіримідин-4-они, у другому взаємодія ускладнюється процесами гідролізу, внаслідок чого продуктами реакції є 2,3-дигідро-1,3-тіазин-2,4-діони.

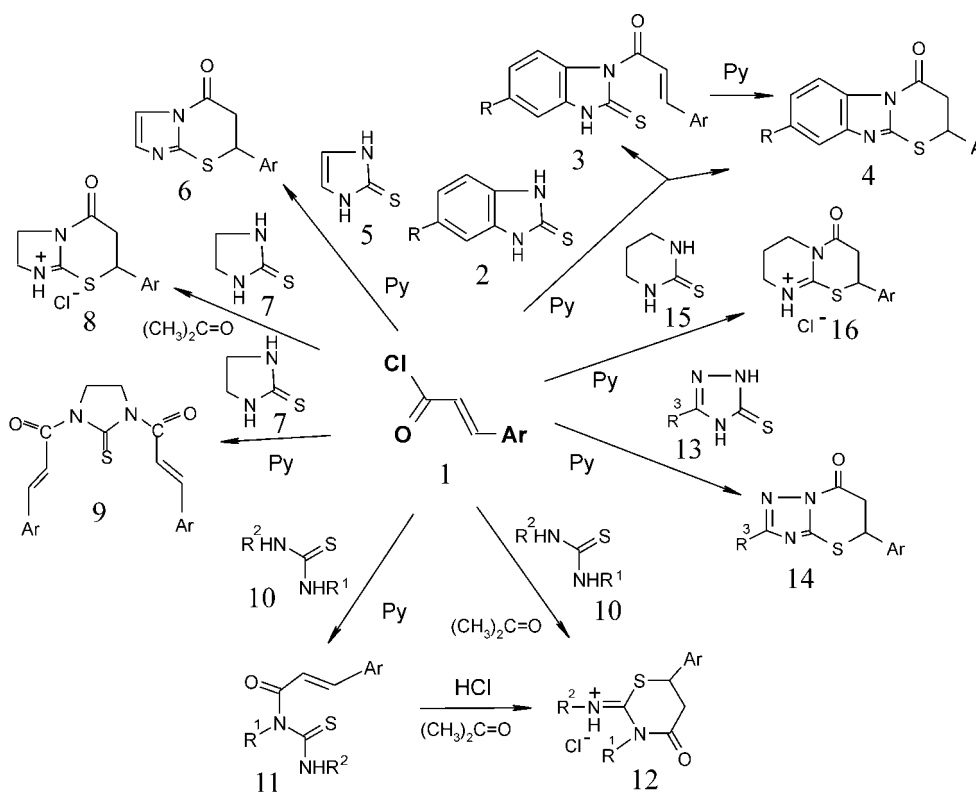
У роботах [8-17] нами було встановлено, що реакція 3-арил-2-пропеноїлхлоридів 1 з лінійними та циклічними тіосечовинами 2, 5, 7, 10, 13, 15, яка в залежності від структури субстрату відбувається в піридині [8-15] або в ацетоні [16, 17], є

препаративним способом синтезу тетрагідро-4Н-1,3-тіазин-4-ону та його похідних (схема 1, таблиця). Достоїнствами цього методу є можливість широкого варіювання замісників у положенні 6 тіазинового кільця і таким чином синтезу сполук, яким притаманна висока фізіологічна (зокрема, гербіцидна [13] і антимікробна [14]) активність.

Метою даної роботи є узагальнення результатів, отриманих нами в роботах [8-17], і вивчення закономірностей перебігу цієї групи реакцій, зокрема впливу pK_a субстрату та основності розчинника на напрямок перетворень і співвідношення продуктів взаємодії.

Зі схеми 1 і таблиці видно, що напрямок реакції суттєво залежить від pK_a вихідних тіосечовин і основності розчинника. По результатах взаємодії тіосечовини в залежності від їх pK_a можна умовно поділити на 3 групи: слабкоосновні N-R¹-N'-R²-тіосечовини ($pK_a \leq -1,9$; R¹ = Ph, H; R² = Ph; R¹ = R² = (CH₂)₂), N-R-тіосечовини з середньою основністю ($-1,19 \leq pK_a \leq -1,12$; R = H, CH₃), циклічні тіосечовини з підвищеною основністю ($pK_a \geq -0,91$, пентагідропіримідин-2-тіон, бензімідазолін-2-тіон і 3Н-1,2,4-тріазолін-3-тіони).

Слабкоосновні тіосечовини 7, 10 реагують з 3-арил-2-пропеноїлхлоридами 1 як у піридині, так і в ацетоні. Але в піридині відбувається лише N-ацилювання тіосечовин 7, 10, яке супроводжується утворенням N-(3-арил-2-пропеноїл)тіосечовин 9, 11, тоді як в ацетоні перебігає цикло-



Ar = Ph, 4-CH₃OC₆H₄, 3,4-(CH₃)₂C₆H₃, 4-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, Cl-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-тієніл; R¹ = H, Ph; R² = H, CH₃, Ph; R³ = H, Ph, 4-CH₃OC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, Ph₂CH

Схема 1

ацилювання, продуктами якого є похідні 4Н-1,3-тіазин-4-ону 8, 12.

N-R-тіосечовини 10 з середньою основністю (тіосечовина і N-метилтіосечовина) в піридині ацилюються до N-ацилпохідних 11, тоді як в ацетоні реакція взагалі не відбувається. Тому похідні 1,3-тіазин-4-ону з цих тіосечовин можна отримати лише двостадійним синтезом, а саме — при нагріванні N-ацилпохідних 11 у сухому ацетоні у присутності хлороводню [17].

Що стосується циклічних тіосечовин з підвищеною основністю (пентагідропіримідин-2-тіону 15, імідазолін-2-тіону 5, бензімідазолін-2-тіону 2, 3Н-1,2,4-триазолін-3-тіонів 13), то в ацетоні з 3-арил-2-пропеноїлхлоридами вони не реагують, а в піридині (рК_а 5.23, [18]) відбувається їх циклоконденсація з вищевказаними реагентами з утворенням біциклічних похідних 1,3-тіазин-4-ону 4, 6, 14, 16.

Порівняння констант дисоціації акрилової та 3-феніл-2-пропенової кислот свідчить, що вони дуже близькі (рК_а, відповідно, 4.26 і 4.44 [18]). Але як свідчать дані робіт [19, 20], циклоацилювання тіоамідів і тіосечовин акрилоїлхлоридом перебігає як приєднання активованого подвійного зв'язку по S-атому з подальшим N-ацилюванням. Циклоацилювання цих же субстратів 3-арил-2-пропеноїлхлоридами відбувається спочатку як N-аци-

лювання з подальшим приєднанням активованого подвійного зв'язку по S-атому [11, 12, 16, 17].

Слід зауважити, що в присутності основ (триетиламіну, піридину) акрилоїлхлорид швидко полімеризується [21], що робить його непридатним для циклоацилювання в основному середовищі. Тому ці реакції проводяться в ацетоні та бензолі і в усіх випадках незалежно від рК_а вихідної тіосечовини продуктами взаємодії є похідні 4Н-1,3-тіазин-4-ону [3-5, 21].

Різниця у шляхах перебігу циклоацилювання тіоамідів (тіосечовин) акрилоїлхлоридом і 3-арил-2-пропеноїлхлоридами, ймовірно, пояснюється стеричними факторами. Метиленова група акрилоїлхлориду не має перешкод для електрофільної атаки по S-атому тіоаміду (тіосечовини), тоді як у 3-арил-2-пропеноїлхлоридів вуглець С-3 подвійного зв'язку частково екранований об'ємною арильною групою, яка тією або іншою мірою заважає електрофільній атаці вуглецю С-3 по S-атому тіоаміду (тіосечовини).

Стеричні перешкоди особливо позначаються при використанні в якості реагентів 3-арил-2-пропеноїлхлоридів з одним (метокси) або двома (хлор) орто-замісниками у фенільному кільці [11, 12]. У першому випадку швидкість взаємодії суттєво зменшується в порівнянні з застосуванням 3-арил-2-пропеноїлхлоридів з мета- і пара-замі-

Таблиця

Вплив рK_a циклічних і лінійних тиосечовин та основності розчинника на напрямок їх реакцій з 3-феніл-2-пропеноїлхлоридом

№ ¹	Субстрат	рK _a	У суміші бензол-піридин		В ацетоні	
			продукти N-ацилювання ⁵ , %	продукти цикло-ацилювання, %	продукти N-ацилювання, %	продукти цикло-ацилювання, %
1	N,N'-дифенілтіосечовина	-	57-62	-	-	65-70
2	N-фенілтіосечовина	-2,4 ²	60-68	-	-	69-74
3	Імідазолін-2-тіон	-1,9 ³	68-73	-	-	47-54
4	Тіосечовина	-1,19 ³	71	-	-	-
5	N-метилтіосечовина	-1,12 ³	50-57	-	-	-
6	Пентагідропіримідин-2-тіон	-0,91 ³	-	58-72	-	-
7	Бензімідазолін-2-тіон	2,69 ⁴	-	53-82	-	-
8	-//-	-//-	52	-	-	-

¹ Результати дослідів №1,2 взяті з [16], дослідів №3,7,8 - з [11], дослідів №4,5 - з [17], дослідів №6 - [15].

² Дані рK_a наведені з [23].

³ Величини рK_a взяті з [24].

⁴ Дані рK_a наведені з [25].

⁵ Умови проведення реакції: в дослідах №1-7 температура - 100°C, час 1 год; в досліді №8 температура - 20°C, час 20 хв.

щеним фенільним ядром, завдяки чому нам вдалося виділити проміжний продукт 3 [11]. У другому випадку сполука 3 є кінцевим продуктом реакції [12].

З усього вищенаведеного можна зробити висновок, що реакція 3-арил-2-пропеноїлхлоридів з лінійними та циклічними тиосечовинами відбувається за різними механізмами, які реалізуються в залежності від рK_a субстрату та основності (кислотності) реакційного середовища.

Як відомо [22], зв'язок C-N в тіоамідах і тиосечовинах має частково подвійний характер, тому вони можуть бути зображені як цвіттер-іон А (схема 2).

Тіосечовина А в розчині може дисоціювати з відщепленням протона і утворенням аніона Б, в якому негативний заряд делокалізований між S- і N-атомами. При дії ацилюючого реагенту (в даному випадку 3-арил-2-пропеноїлхлориду) відбувається ацилювання інтермедіату Б. Але легкість його утворення, яка є лімітуючою стадією ацилювання, залежить від основності вихідної тиосечовини (табл.): чим вона нижча (відповідно, чим вища її кислотність), тим легше структура А перетворюється на інтермедіат Б. Тому низькоосновні

тіосечовини (з рK_a ≤ -1,9) реагують з 3-арил-2-пропеноїлхлоридом і у відсутності піридину [11, 16, 17], тоді як тиосечовини з рK_a ≥ -1,19 вступають у взаємодію з цими реагентами тільки у присутності основи — піридину [11, 12, 15], який сприяє депротонуванню вихідної тиосечовини А і утворенню аніона Б. З цієї ж причини низькоосновні тиосечовини (з рK_a ≤ -1,9) симетричної будови з двома вторинними тіоамідними групами (N,N'-дифенілтіосечовина, імідазолін-2-тіон) при ацилюванні подвійним надлишком реагенту легко перетворюються на N,N'-діацильні похідні 9 [11], тоді як у випадку циклічних тиосечовин з підвищеною основністю (рK_a ≥ -0,91, пентагідропіримідин-2-тіон, бензімідазолін-2-тіон та імідазолін-2-тіон) синтезувати N,N'-діацильні тиосечовини нам не вдалось.

Умови циклізації N-(3-арил-2-пропеноїл)тіосечовин 3, 11 також залежать від їх структури і, ймовірно, основності (схема 3).

У випадку похідних лінійних слабоосновних тиосечовин 11 їх циклізація відбувається лише в сильнокислотному середовищі (HCl в ацетоні). Ймовірно, вона перебігає через інтермедіат В, в якому відбувається протонування N-атома тіоамідної гру-

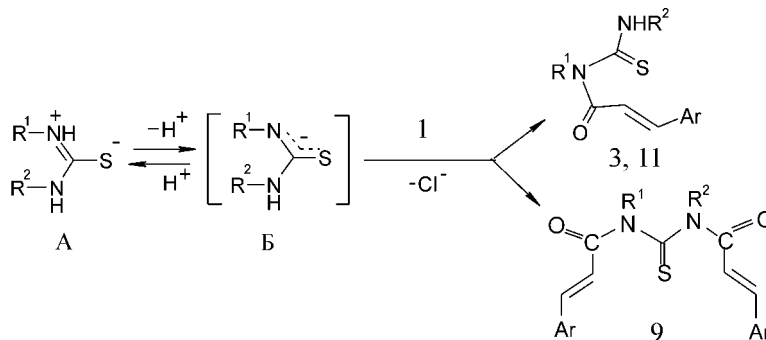


Схема 2

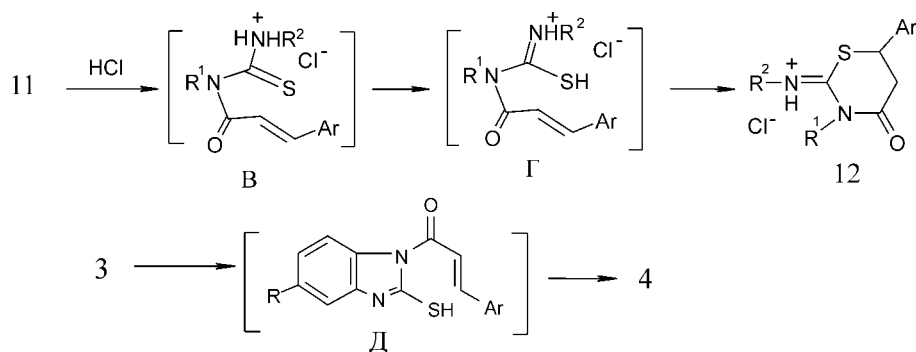


Схема 3

пи, та подальшу ізомеризацію структури В в проміжний продукт Г. Вірогідно, останній зазнає внутрішньомолекулярної атаки меркаптогрупи по вуглецю С-3 активованого подвійного зв'язку, яка приводить до утворення похідної 4Н-1,3-тіазин-4-ону 12.

Внутрішньомолекулярна циклізація N-(3-арил-2-пропеноїл)бензімідазолін-2-тіону 3 відбувається як у піридині, так і в толуолі [11]. Це свідчить, що вона є термічно активованою реакцією, яка, очевидно, відбувається через інтермедіат Д.

Висновки

1. Проаналізовані і порівняні результати взаємодії лінійних та циклічних тіосечовин з 3-арил-2-пропеноїлхлоридами і акрилоїлхлоридом.

2. Показано, що при використанні 3-арил-2-пропеноїлхлоридів напрямком реакцій залежить від рK_a тіосечовин та основності розчинника. При застосуванні 3-арил-2-пропеноїлхлоридів ця взаємодія може відбуватися як N-ацилювання, продуктами якого є N-(3-арил-2-пропеноїл)тіосечовини, або ж як циклоацилювання з утворенням похідних 4Н-1,3-тіазин-4-ону.

3. Встановлено, що при конденсації тіосечовин з акрилоїлхлоридом рK_a субстратів не впливає на напрямок реакції, яка завжди відбувається як циклоацилювання.

4. Запропонована ймовірна схема N-ацилювання та циклоацилювання тіосечовин 3-арил-2-пропеноїлхлоридами.

Література

1. Данилкина Н.А., Михайлов Л.Е., Ивин Б.А. // *ЖОрХ.* — 2006. — №42 (6). — С. 807-839.
2. Борисевич А.М., Брицун В.М., Лозинський М.О. // *Журн. орг. та фарм. хімії,* 2006. — Т.4, Вип. 3. — С. 3-19.
3. Hanefeld W. // *Arch. pharm.* — 1977. — Vol. 310. — P. 273-277.
4. Nomura M. // *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Sh.* — 1972. — Vol. 30. — P. 971-977; *Chem. Abstr.* — 1973. — Vol. 78. — 84342j.
5. Endo K., Tanaka M., Otsu T. // *Chem. Express.* — 1991. — Vol. 6. — P. 515-516; *Chem. Abstr.* — 1981. — Vol. 15. — 114446y.
6. Erlenmeyer H., Heitz F. *Helv.* // *Chim. Acta.* — 1942. — Vol. 25. — P. 832-835; *Chem. Abstr.* — 1943. — Vol. 37. — 170f⁸.
7. Taborsky R.G. // *J. Org. Chem.* — 1958. — Vol. 23. — P. 1779-1784.
8. Брицун В.Н., Пироженко В.В., Лозинский М.О. // *ЖорХ.* — 2001. — Т. 37 (7). — С.1102.
9. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Кудрявцев А.А., Лозинский М.О. // *ЖОрХ.* — 2004. — Т. 40 (2). — С. 260-265.
10. Брицун В.Н., Лозинский М.О. // *ХГС.* — 2004. — №8. — С. 1256-1260.
11. Брицун В.Н., Лозинский М.О. // *ХГС.* — 2003. — №7. — С. 1103-1108.
12. Брицун В.М., Есипенко А.М., Боднар В.М., Лозинський М.О. // *Укр. хим. журн.* — 2002. — Т. 68 (11). — С. 52-56.
13. Брицун В.Н., Швартау В.В., Петренко В.С., Лозинський М.О. // *Фізіологічно активні речовини.* — 2002. — №2 (34). — С. 30-32.
14. Брицун В.М., Денисюк Н.М., Вринчану Н.А. та ін. // *ЖОФХ.* — 2006. — Т. 4, Вип. 4. — С. 60-62.
15. Брицун В.Н., Лозинский М.О. // *ХГС.* — 2001. — №6. — С. 852-853.
16. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // *ЖОрХ.* — 2006. — Т. 42. — С. 1731-1735.
17. Майборода О.І., Брицун В.М. // *Укр. хим. журн.* — Рег. №560/2006 р.
18. *Справочник химика.* Т. 3. — М.-Л.: Химия, 1965. — С. 89-91.
19. Campaigne E., Wani M.C. // *J. Org. Chem.* — 1964. — Vol. 29. — P. 1715-1719.
20. *Ger. Offen.* 2,016,183 (1970); *Chem. Abstr.* 1971. — Vol. 75. — 56785 a.
21. Overberger C.G., Friedman H.A. // *J. Org. Chem.* — 1964. — Vol. 29. — P. 1720-1725.
22. *Общая органическая химия.* Т. 3. — М.: Химия, 1983. — С. 647.
23. Zahradnik R. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* — 1959. — Vol. 24. — P. 3678-3687.
24. Janssen M.J. // *Rec. Trav. Chim.* — 1962. — Vol. 81. — P. 650-660.
25. Catalan J., Abboud J.L., Elguero J. // *Advances in Heterocyc. Chem.* — 1987. — Vol. 41. — P. 248.

Надійшла до редакції 28.02.2007 р.