

УДК 547.789

ПРИМЕНЕНИЕ РЕАГЕНТА ЛОУССОНА ДЛЯ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНО-3а,6а-ДИГИДРО[1,3]ТИАЗОЛО[4,5-*d*][1,3]ТИАЗОЛА

Б.А.Демидчук, П.А.Соколюк, А.Н.Василенко, В.С.Броварец, **Б.С.Драч**

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины
02660, г. Киев, ул. Мурманская, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Ключевые слова: N-2,2-дихлорэтилами́ды и N-1,2,2-трихлорэтилами́ды карбоновых кислот; 1-ациламино-2,2-дихлорэтилизотиоцианаты; N,N'-дизамещенные тиомочевини; реагент Лоуссона; производные 2-амино-3а,6а-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-*d*][1,3]тиазола

Доступные N-2,2-дихлорэтилами́ды ароматических карбоновых кислот при последовательной обработке аммиаком и арилизоцианатами дают такие N,N'-дизамещенные тиомочевини, которые своеобразно взаимодействуют с реагентом Лоуссона, что использовано при получении неизвестных ранее производных 2-амино-3а,6а-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-*d*][1,3]тиазола.

APPLICATION OF THE LAWESSON REAGENT FOR SYNTHESIS OF 2-AMINO-3a,6a-DIHYDRO [1,3]THIAZOLO-[4,5-*d*][1,3]THIAZOLE DERIVATIVES

B.A.Demydchuk, P.A.Sokolyuk, O.M.Vasilenko, V.S.Brovarets, **B.S.Drach**

Available N-2,2-dichloroethenylcarboxeamides of aromatic carboxylic acids with use of ammonia and arylisothiocyanates form such N,N'-disubstituted thiocarbamides, which interact with Lawesson reagent, what has been used for 2-amino-3a,6a-dihydro[1,3]thiazolo[4,5-*d*][1,3]thiazole derivatives.

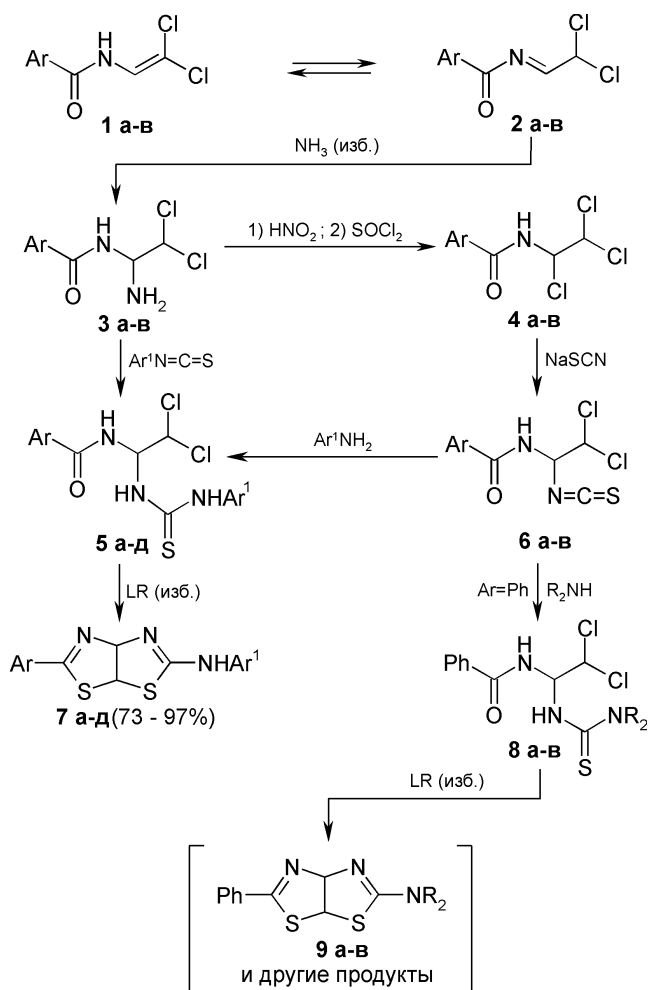
ЗАСТОСУВАННЯ РЕАГЕНТУ ЛОУССОНА ДЛЯ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 2-АМІНО-3а,6а-ДИГИДРО [1,3]ТІАЗОЛО[4,5-*d*][1,3]ТІАЗОЛУ

Б.А.Демидчук, П.А.Соколюк, О.М.Василенко, В.С.Броварець, **Б.С.Драч**

Доступні N-2,2-дихлоретеніламіди ароматичних карбонових кислот при послідовній обробці аміаком та арилізотіоціанатами дають такі N,N'-дизаміщені тіосечовини, котрі своєрідно взаємодіють з реагентом Лоуссона, що використано для одержання невідомих раніше похідних 2-аміно-3а,6а-дигідро[1,3]тиазоло[4,5-*d*][1,3]тиазолу.

Ранее показано, что N-2,2-дихлорэтилами́ды карбоновых кислот (**1**) легко получают из доступных продуктов присоединения первичных амидов к хлоралю [1]. Енами́ды (**1**) способны превращаться в реакционноспособные таутомеры (**2**), которые в мягких условиях присоединяют разнообразные соединения с подвижным атомом водорода и в том числе аммиак, что приводит, в частности, к реагентам (**3**). Последние, а также продукты их модификации (**4-6**) уже нашли применение для синтеза различных азолов и азинов [2-12]. В настоящей работе найдено новое направление их превращений (**1**)→(**3**)→(**5**)→(**7**), которое привело к неизвестным ранее производным бициклической системы, состоящей из двух 2-тиазолиновых ядер, аннелированных по грани *d* (схема 1, табл. 1). Последовательная обработка реагентов (**1**) сначала аммиаком, а затем арилизоцианатами и получение N,N'-дизамещенных тиомочевин (**5**) были разработаны ранее [12], а их взаимодействие с реагентом Лоуссона исследовано впервые. Оказалось, что реагент Лоуссона проявляет комплексное действие на соединения (**5**),

поскольку происходит не только тионирование карбонильной группы, но и последующие две циклоконденсации с участием дихлорметильного остатка, а также тиоамидного и тиоуреидного фрагментов. Вероятно, что эти циклизации протекают с различной скоростью, и поэтому промежуточная структура (**A**), как показано на схеме 2, может превращаться в неароматические тиазолиновые системы (**B**, **B**, **Г**) или ароматические тиазольные структуры (**Д**, **Е**). Поскольку выходы соединений (**7**) составляют 73-97%, превращения (**A**→**Д**) и (**A**→**Е**) если и протекают, то в незначительной степени. Вместе с тем соединения (**8**) — продукты присоединения к реагенту (**6a**) морфолина, N-метилпиперазина и N-бензилпиперазина дают с реагентом Лоуссона сложную смесь веществ, в которой кроме бициклических продуктов конденсации (**9**) могут быть и замещенные тиазолы с характерными фрагментами (**Д**) и (**Е**) (ср. [13]). Строение продуктов циклоаннелирования (**7**) согласуется с данными ИК- и ЯМР ¹H спектров, которые показывают, что взаимодействие соединений (**5**) с реагентом Лоуссона действи-



(1-4, 6): Ar = Ph (а), 4-MeC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в);
 (5, 7): Ar = Ar¹ = Ph (а), 4-MeC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в);
 Ar = Ph, Ar¹ = 4-MeC₆H₄ (г); Ar = 4-ClC₆H₄,
 Ar¹ = 4-MeC₆H₄ (д);

(8,9): R₂N = (а), Me-N- (б),

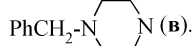


Схема 1

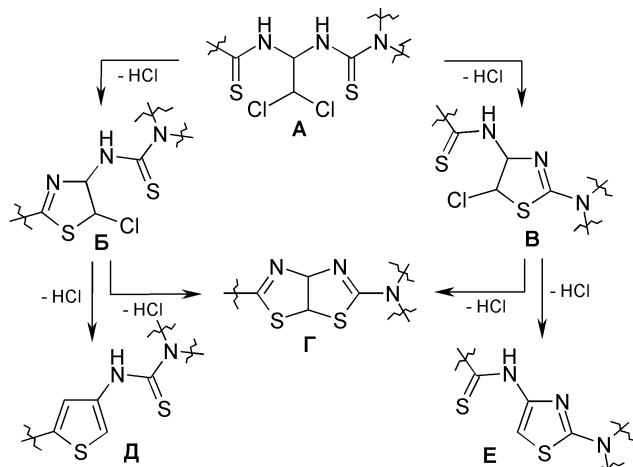
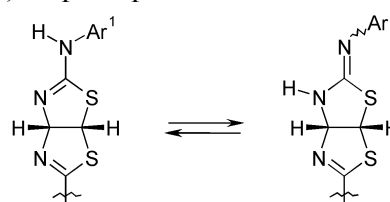


Схема 2

тельно протекает с участием связи C=O и дихлор-метильного остатка (табл. 2). Вместе с тем при помощи масс-спектров и элементных анализов доказано замещение в соединениях (5) атома кислорода на атом серы и последующее отщепление двух молекул хлороводорода. Наконец, важные сведения об образовании тиазолинотиазолиновой системы получены при помощи двумерных спектров COSY, NOESY, HMQS и HMBC для соединения (7б, Ar=Ar¹=4-MeC₆H₄) (рис. 1, табл. 3).

Эти эксперименты позволили сделать полное отнесение резонансных сигналов ¹H и ¹³C не только в ароматических остатках, а и в бициклической системе, для которой особенно характерными оказались кросс-пики 6.06 (C^{6a}H) — 163.79 (C⁵) и 6.06 (C^{6a}H) — 154.84 (C²) м. д. На основании анализа величины константы ³J_{H^{3a}H^{6a}} = 7.8 Гц, а также наличия кросс-пигов сигналов H^{3a} и H^{6a} в спектрах NOESY можно констатировать *цис*-расположение указанных атомов водорода в бициклической структуре. Уширение сигналов ¹H 7.27 (C^{3a}H), 7.45 (C^{2c}H), а также ¹³C 119.02 (C^{2c}, C^{6c}), ~ 140 (C^{1c}), ~ 114 (C^{3a}), 154.84 (C²) связано, очевидно, с прототропией типа:



В заключение отметим, что соединения (7) — первые представители функционально-замещённых 3a,6a-дигидротиазоло[4,5-*d*]тиазолов. Более простые их аналоги, содержащие в положениях 2 и 5 арильные остатки, получены нами недавно на основе амидaley общей формулы Cl₂CHCH(NHCOAr)NHCOAr [13]. Возможность применения реагента Лоуссона для получения подобных соединений с другими функциональными заместителями будет рассмотрена в дальнейшем.

Экспериментальная часть

ИК-спектры веществ регистрировали на спектрометре Vertex 70 в таблетках с KBr, спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Varian-300, спектры ЯМР гетероядерной корреляции ¹H — ¹³C соединения (7б) получены на спектрометре Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно) в растворе DMSO-*d*₆ с TMS в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектр соединения (7д) регистрировали на приборе Agilent 1100/DAD/MSD VL G1965. Температуры плавления соединений были измерены на приборе Fisher-Johns.

N-[1-(3-Арилтиоуреидо)-2,2-дихлорэтил]амиды карбоновых кислот (5а-д). А. К раствору 0,01 Моль одного из соединений (3а-в) в 20 мл ацетонитрила добавляли раствор 0,011 Моль соответствующего арилизотиоцианата в 5 мл ацетонитрила, смесь перемешивали 36 ч при 20-25°С, выпавший осадок отфильтровывали, растворитель удаляли в ва-

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С (растворитель для кристаллизации)	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
			Cl	N	S		Cl	N	S
5а	62	148-150* (метанол - вода, 2:1)	19.10	11.25	8.80	C ₁₆ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ OS	19.25	11.41	8.71
5б	79	161-162** (этанол)	17.56	10.42	8.49	C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ OS	17.89	10.60	8.09
5в	75	181-185 (метанол)	32.09	9.32	7.25	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₄ N ₃ OS	32.44	9.61	7.33
5г	82	129-132*** (метанол - вода, 2:1)	18.70	10.81	8.50	C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ OS	18.55	10.99	8.39
5д	84****	178-180 (этанол)	25.40	10.62	7.98	C ₁₇ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ OS	25.52	10.08	7.69
7а	75	177-179 (этанол)	-	12.95	20.19	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ S ₂	-	13.49	20.59
7б	92	211-212 (ацетонитрил)	-	12.04	18.94	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ S ₂	-	12.38	18.89
7в	93	244-246 (ацетонитрил)	18.86	12.35	17.12	C ₁₆ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ S ₂	18.64	11.05	16.86
7г	73	174-175 (этанол)	-	12.72	19.85	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ S ₂	-	12.91	19.70
7д	97	214-215 (ацетонитрил)	10.12	11.78	17.59	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ S ₂	9.85	11.68	17.82
8а	59	177-178***** (ацетонитрил)	19.40	11.39	8.99	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	19.57	11.60	8.85
8б	40	158-159 (ацетонитрил)	19.05	15.60	8.95	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ OS	18.89	14.93	8.54
8в	52	205-206 (пропан-2-ол)	15.60	12.67	7.48	C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ OS	15.71	12.41	7.10

Примечания. * По данным литературы Т.пл. - 145-146°С [3]. ** В статье [3] приведена Т.пл. 155-157°С. *** Соответствует литературным данным [3]. **** Выход по способу а. ***** Ранее определена Т.пл. 173-175°С [3].

кууме, остаток обрабатывали водой, осадок отфильтровывали, объединяли его с веществом, которое выпало из ацетонитрила, и соединения (**5а-д**) очищали кристаллизацией.

Б. К раствору 0,001 Моль соединения (**6в**) в 30 мл ацетонитрила добавляли 0,0015 Моль *n*-толуидина, смесь перемешивали 6 ч при 20-25°С, осадок отфильтровывали и соединение (**5д**) очи-

щали кристаллизацией из этанола, выход — 77%. Проба смешения двух образцов соединения (**5д**), полученных методами *А* и *Б*, не давала депрессии температуры плавления, ИК- и ЯМР ¹Н спектры их были идентичными.

2-Ариламино-5-арил-3а,6а-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-*d*][1,3]тиазолы (7а-д). К раствору 0,003 Моль одного из соединений (**5а-д**) в 30 мл диоксана

Таблица 2

Спектральные данные синтезированных соединений

Соединение	ИК-спектр, ν, см ⁻¹ (KBr)	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м.д. (DMSO-d ₆)
5а	1652 (C=O), 3226-3314 (NH _{ассоц.})	6.46 д (1Н, СНCl ₂ , ³ J _{НН} 4.2 Гц), 6.75 ш. м (1Н, СН), 7.13-7.89 м (10Н _{аром.}), 8.06 ш. д (1Н, NH, ³ J _{НН} 8.7 Гц), 9.19 ш. д (1Н, NH, ³ J _{НН} 6.9 Гц), 10.28 с (1Н, NH)
5б	1645 (C=O), 3152-3284 (NH _{ассоц.})	2.30 с (3Н, СН ₃), 2.38 с (3Н, СН ₃), 6.45 д (1Н, СНCl ₂ , ³ J _{НН} 4.5 Гц), 6.75 ш. м (1Н, СН), 7.13-7.78 м (8Н _{аром.}), 7.92 ш. д (1Н, NH, ³ J _{НН} 8.8 Гц), 9.03 ш. д (1Н, NH, ³ J _{НН} 6.9 Гц), 10.16 с (1Н, NH)
5г	1646 (C=O), 3120-3352 (NH _{ассоц.})	2.30 с (3Н, СН ₃), 6.45 д (1Н, СНCl ₂ , ³ J _{НН} 4.5 Гц), 6.78 ш. м (1Н, СН), 7.12-7.89 м (9Н _{аром.}), 8.00 ш. д (1Н, NH, ³ J _{НН} 8.7 Гц), 9.15 ш. д (1Н, NH, ³ J _{НН} 6.5 Гц), 10.26 с (1Н, NH)
5д	1647 (C=O), 3152-3297 (NH _{ассоц.})	2.30 с (3Н, СН ₃), 6.45 д (1Н, СНCl ₂ , ³ J _{НН} 4.2 Гц), 6.76 ш. м (1Н, СН), 7.13-7.90 м (8Н _{аром.} , NH), 8.21 ш. д (1Н, NH, ³ J _{НН} 6.8 Гц), 10.19 с (1Н, NH)
7а	1624* (C=N), 3129-3249 (NH _{ассоц.})	6.03 д (1Н, СН, ³ J _{НН} 7.5 Гц), 6.94-7.79 м (10Н _{аром.} , NH), 9.3 ш. с (1Н, NH)
7б	1621* (C=N), 3187-3246 (NH _{ассоц.})	- **
7в	-	6.29 д (1Н, СН, ³ J _{НН} 7.5 Гц), 7.10 ш. д (1Н, СН, ³ J _{НН} 7.5 Гц), 7.01-8.00 м (8Н _{аром.}), 13.35 ш. с (1Н, NH)
7г	-	2.26 с (3Н, СН ₃), 6.03 д (1Н, СН, ³ J _{НН} 7.8 Гц), 7.18 ш. д (1Н, СН, ³ J _{НН} 7.8 Гц), 7.02-7.79 м (9Н аром.), 9.37 ш. с (1Н, NH)
7д***	1635* (C=N), 3108-3247 (NH _{ассоц.})	2.23 с (3Н, СН ₃), 6.13 д (1Н, СН, ³ J _{НН} 7.8 Гц), 7.22 ш. д (1Н, СН, ³ J _{НН} 7.8 Гц), 7.07-7.81 м (8Н _{аром.}), 9.51 ш. с (1Н, NH)
8в	1652 (C=O), 3112-3229 (NH _{ассоц.})	2.92-3.25 м [8Н, N(CH ₂) ₄ N], 4.26 с (2Н, СН ₂), 5.12 м (1Н, СН), 6.35 д (1Н, СНCl ₂ , ³ J _{НН} 9.0 Гц), 7.39-7.92 м (10Н _{аром.}), 8.98 д (1Н, NH, ³ J _{НН} 9.0 Гц), 11.22 ш. с (1Н, NH)

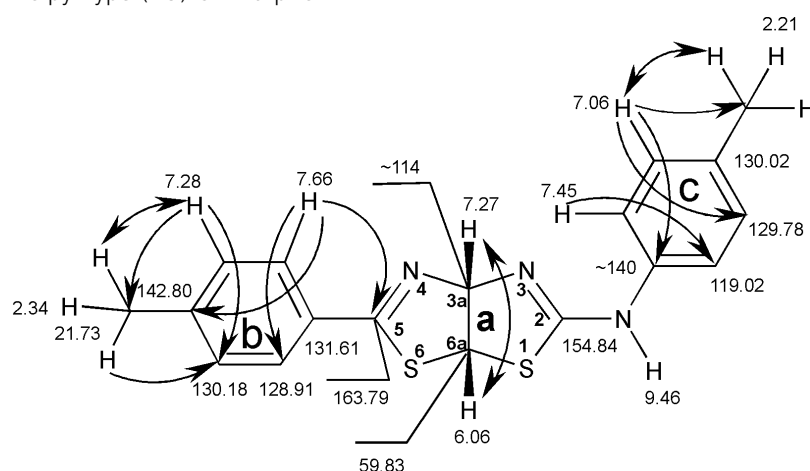
Примечание. * Широкая полоса с плечом. ** Спектр ЯМР ¹Н соединения (**7б**) см. в табл. 3. *** Масс-спектр: m/z 360 (M⁺).

Таблица 3

Перечень корреляций в спектрах COSY, NOESY, HMQC, HMBC, найденных для соединения (76)*

$^1\text{H}, \delta$	$^1\text{H}, \delta$		$^{13}\text{C}, \delta$	
	COSY	NOESY	HMQC	HMBC
2.34 (MeC ^{4b})	-	7.28	21.73	142.80 (C ^{4b}), 130.18 (C ^{3b} , C ^{5b})
7.28 (C ^{3b} H, C ^{5b} H)	7.66	7.66, 2.34	130.18	21.73 (MeC ^{4b}), 130.18 (C ^{3b} , C ^{5b})
7.66 (C ^{2b} H, C ^{6b} H)	7.28	7.28	128.91	128.91 (C ^{2b} , C ^{6b}), 142.80 (C ^{4b}), 163.79 (C ⁵)
7.27 (C ^{3a} H)	6.06	6.06	~114	-
6.06 (C ^{6a} H)	7.27	7.27	59.83	163.79 (C ⁵), 154.84 (C ²)
7.45 (C ^{2c} H, C ^{6c} H)	7.06	7.06	119.02	119.02 (C ^{2c} , C ^{6c})
7.06 (C ^{3c} H, C ^{5c} H)	7.45	7.45, 2.21	129.78	21.07 (MeC ^{4c}), 129.78 (C ^{3c} , C ^{5c}), ~140 (C ^{1c})
2.21 (MeC ^{4c})	-	7.06	21.07	129.78 (C ^{2c} , C ^{6c})

* Отнесение сигналов в структуре (76) см. на рис.

Рис. Основные корреляции (показаны стрелками) и отнесение сигналов (м.д.) в спектрах ^1H и ^{13}C соединения (76).

добавляли 0,007 Моль реагента Лоуссона, смесь кипятили 8-10 ч, диоксан удаляли в вакууме, к маслянистому остатку добавляли 100 мл 10%-ного водного раствора гидроксида натрия и оставляли на 2 ч, осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали и соединения (7а-д) очищали кристаллизацией.

Морфолид, N-метилпиперазид или N-бензилпиперазид N-(1-бензоламино-2,2-дихлорэтил)тиокарбаминных кислот (8а-в). К раствору 0,001 Моль соединения (6а) в 30 мл ацетонитрила добавляли 0,0015 Моль соответствующего азотистого основания, смесь перемешивали 6 ч при 20-25°C, осадок отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме, остаток обрабатывали водой и соединения (8а-в) очищали кристаллизацией.

При взаимодействии соединений (8а-в) с реагентом Лоуссона в условиях, которые были ис-

пользованы для получения продуктов (7а-д), образуется сложная смесь нескольких соединений (по данным ТСХ), из которой не удалось выделить бициклические соединения (9а-в) при помощи кристаллизации.

Выводы

1. Последовательная обработка доступных N-2,2-дихлорэтилениламинов карбоновых кислот сначала аммиаком, а потом арилизоцианатами и реагентом Лоуссона приводит к неизвестным ранее производным 2-амино-3а,6а-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-d][1,3]тиазола.

2. Строение этих бициклических соединений доказано комплексными спектральными исследованиями, в которых особенно важными оказались корреляции, найденные в спектрах COSY, NOESY, HMQC и HMBC.

Литература

1. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б. Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов. — К.: Наук. думка, 1992. — С. 66.
2. Броварец В.С., Лобанов О.П., Виноградова Т.К., Драч Б.С. // ЖОХ. — 1984. — Т. 54, №2. — С. 288-301.
3. Виноградова Т.К., Драч Б.С., Кухарь В.П. // Докл. АН УССР. Сер. Б. — 1987. — №12. — С. 37-39.
4. Броварец В.С., Драч Б.С. // ЖОХ. — 1986. — Т. 56, №2. — С. 321-325.

5. Смолий О.Б., Броварец В.С., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 1989. — Т. 59, №8. — С. 1766-1768.
6. Кург В.В., Броварец В.С., Драч Б.С. // *Докл. АН УССР. Сер. Б.* — 1990. — №6. — С. 53-55.
7. Руденко Е.А., Сеферов С.О., Червоний В.А. и др. // *Укр. хим. журн.* — 1991. — Т. 57, №5. — С. 530-533.
8. Руденко Е.А., Харченко А.В., Драч Б.С. // *Укр. хим. журн.* — 1992. — Т. 58, №7. — С. 585-587.
9. Кург В.В., Смолий О.Б., Броварец В.С., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 1993. — Т. 63, №3. — С. 642-647.
10. Попільниченко С.В., Броварець В.С., Чернега О.М., Драч Б.С. // *Доп. НАН України.* — 2005. — №4. — С. 128-133.
11. Попільниченко С.В., Пильо С.Г., Броварець В.С., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 2006. — Т. 76, №12. — С. 2032-2036.
12. Виноградова Т.К., Вдовенко С.И., Джулай М.В. и др. // *Докл. АН УССР. Сер. Б.* — 1990. — №5. — С. 36-39.
13. Demydchuk V.A., Brovarets V.S., Vasilenko A.N., Drach B.S. // *Heteroatom Chem.* — 2008. — Vol. 19, №7. — P. 677-681.

Надійшла до редакції 05.11.2010 р.