

Н. А. Недоля, Л. Брандсма, Х. Д. Веркруссе,
Б. А. Трофимов

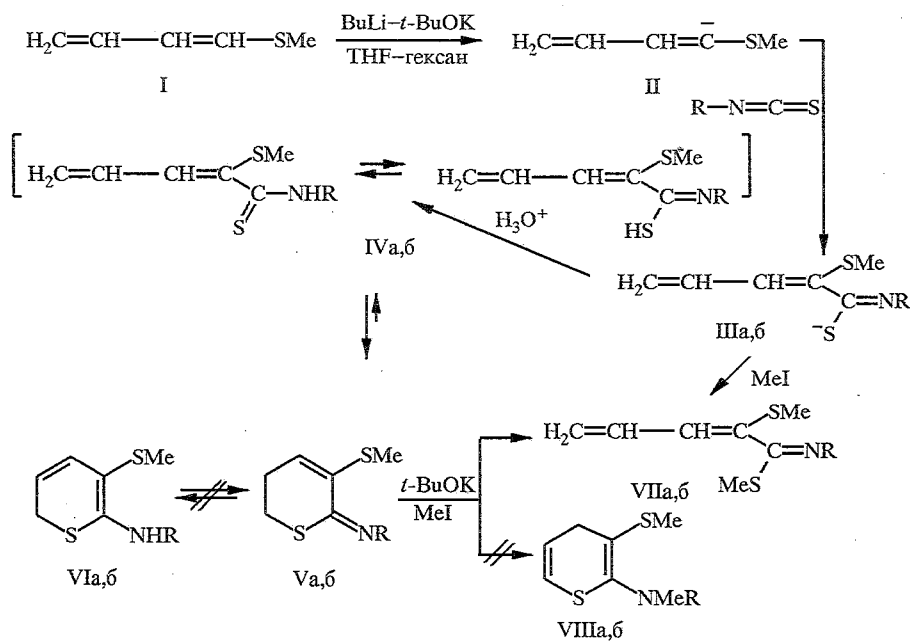
2-ИМИНОТИОПИРАНЫ ИЗ МЕТИЛТИОБУТАДИЕНА И ИЗОТИОЦИАНАТОВ

Найден новый простой подход к синтезу 2-алкил-3-(метилтио)-5,6-дигидро-2Н-2-тиопираниминов реакцией изотиоцианатов с карбанионом метилтиобутадиена, генерируемым *in situ* под действием сверхосновной системы BuLi—*t*-BuOK. Установлено, что алкилирование синтезированных тиопиранов метилиодидом в присутствии *t*-BuOK приводит к N-алкил-1,2-ди(метилтио)-2,4-пентадиен-1-иминам.

Депротонирование метилтиобутадиена (I) сверхосновной системой BuLi—*t*-BuOK в смешанном растворителе ТГФ—гексан при -70°C приводит к α -металлированному производному (II), способному к дальнейшим реакциям с электрофилами [1], среди которых, однако, не упоминаются изотиоцианаты.

Продолжая систематические исследования реакций гетерокумуленов с металлизированными ненасыщенными соединениями [2—13], которые уже привели к открытию принципиально новых общих подходов к построению пиррольных [2—5], дигидропиридиновых [2—7], хинолиновых [8—11] и циклобутанопирролиновых [12, 13] систем, мы впервые изучили реакцию аниона II с изотиоцианатами и нашли, что мягкий гидролиз образующихся аддуктов (III) легко и селективно приводит через промежуточный тиаамид (IV) к труднодоступным иминотиопиранам (V) с высоким выходом и в одну препаративную стадию.

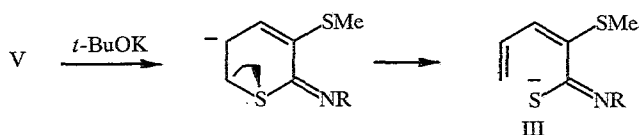
Депротонирование метилтиобутадиена I системой BuLi—*t*-BuOK проводили как описано ранее [1]. Присоединение образующегося аниона II к метил- и изопропилизоотиоцианатам гладко и количественно реализуется при



температуре $-50...-5$ °С и приводит к соответствующим тиолатам III, обработка которых разбавленным раствором бромистоводородной кислоты завершается быстрой внутримолекулярной циклизацией интермедиатов IVa,б в иминотиопираны Va,б. Тиоамид IVб идентифицирован в смеси с иминотиопираном Vб по данным спектра ПМР (см. экспериментальную часть) сырого продукта реакции (возможно, в связи с обратимостью циклизации). При переходе от метилизотиоцианата к изопропилизотиоцианату содержание соединения IV заметно возрастает (тиоамид IVa присутствует в продукте реакции лишь в следовых количествах).

Таутомерные аминотиопираны VI среди продуктов реакции не идентифицированы. Для 2-гидрокситиофенов, например, доказано существование всех трех возможных таутомеров, причем преимущественной формой обычно являются неароматические γ -тиолактоны с преобладанием сопряженного тиолена-3-она [14]. Таутомерия в ряду аминотиофенов, хотя и известна, но изучена значительно меньше, чем таутомерия соответствующих гидроксипроизводных [15]. Сведения о таутомерии аминотиопиранов, как и о самих аминотиопиранах, по-видимому, еще более ограничены. В то же время, по имеющимся у нас данным, 2-(алкиламино)-3-метилтиотиофен существует исключительно в аминформе.

Попытка алкилирования тиопиранов Va,б метилиодидом в присутствии *трет*-бутоксид калия (по аналогии с алкилированием 2-аминотиофенов) неожиданно завершилась образованием N-алкил-1,2-ди(метилтио)-2,4-пентадиен-1-иминов (VIIa,б) вместо ожидаемых метилалкиламинотиопиранов VIIa,б, т. е. депротонирование тиопиранов Va,б под действием сверхоснования сопровождается раскрытием цикла:



Алкилирование тиолат-аниона III приводит к имину VII. Возможно, что реакция циклизации тиоамида IV в тиопиран V имеет обратимый характер. Под действием основания равновесие смещается в сторону депротонированной открытой формы III.

Для дополнительного доказательства направления раскрытия тиопиранового цикла и строения образующихся продуктов имины VII были синтезированы также алкилированием тиолата III метилиодидом. Полученные различными путями образцы иминов VII были полностью идентичны (ИК спектры, данные ПМР и другие характеристики).

Строение тиопиранов V и иминов VII подтверждено данными ИК спектров и ЯМР, а также результатами элементного анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на спектрофотометре Specord 75-IR в тонком слое. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Varian EM-390 (90 МГц, 20% растворы веществ в CCl_4) и Bruker AC-300 (300 МГц, 20% растворы в $CDCl_3$); внутренний стандарт ТМС. ГЖХ анализ осуществляли на газовом хроматографе Varian 3400 (пламенно-ионизационный детектор, капиллярная колонка $15000 \times 0,53$ мм, покрытие 1,5 мкм DB-5, газ-носитель — азот).

Все операции проводили в атмосфере азота. Метилтиобутадиен I синтезирован по методике работы [16]. Тетрагидрофуран очищали механически диспергированным КОН (50 г/л) и перегонкой над $LiAlH_4$ в присутствии бензофенона в атмосфере азота. Бутиллитий (1,6 М раствор в гексане) и остальные использованные в работе реагенты и растворители — товарные продукты.

2-Метил-3-(метилтио)-5,6-дигидро-2H-2-тиопиранимин (Va). К охлажденному до -50 °С раствору 6,4 г (0,057 моль) *t*-BuOK в 90 мл ТГФ добавляют при перемешивании 6,0 г (0,060 моль) метилтиобутадиена, смесь охлаждают до -95 °С и осторожно при интенсивном охлаждении добавляют раствор BuLi (0,056 моль) в 35 мл гексана (температура при этом резко повышается до

-55 °С). Образовавшуюся густую суспензию горчичного цвета охлаждают до -75 °С, добавляют к ней 40 мл ТГФ и прекращают охлаждение. При -50 °С к реакционной массе добавляют раствор 6,0 г (0,082 моль) метилизотиоцианата в 10 мл эфира (температура повышается до -20 °С), а затем обрабатывают ее раствором 20 г 48% НВг в 100 мл воды. Органический слой отделяют, водный экстрагируют пентаном и эфиром, объединенный экстракт сушат поташом. Остаток после удаления растворителей на роторном испарителе перегоняют в вакууме. Получают 5,5 г (63,6%) тиопирана Va (чистота 91% по данным ГЖХ). $T_{кип}$ 100...110 °С (0,5 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,6360. Спектр ПМР (300 МГц): 5,80 (1H, т, СН=); 3,10 (3H, с, NMe); 2,80 (2H, т, СН₂); 2,47 (2H, к, СН₂); 2,05 м. д. (3H, с, SMe). Найдено, %: С 48,22; Н 6,53; N 8,35; S 36,90. C₇H₁₁NS₂. Вычислено, %: С 48,52; Н 6,40; N 8,08; S 37,00.

2-Изопропил-3-(метилтио)-5,6-дигидро-2H-2-тиопиранимин (Vб). К охлажденному до -40 °С раствору 6,9 г (0,062 моль) *t*-BuOK в 90 мл ТГФ добавляют 5,5 г (0,055 моль) метилтиобутадиена, смесь охлаждают до -100 °С и осторожно при интенсивном охлаждении добавляют к ней раствор BuLi (0,059 моль) в 37 мл гексана (температура при этом резко повышается до -55 °С). При -50 °С к реакционной массе добавляют 5,3 г (0,052 моль) изопротилизотиоцианата (температура повышается до -5 °С), а затем охлажденную до -60 °С реакционную смесь обрабатывают раствором 22,9 г 48% НВг в 150 мл воды. Органический слой отделяют, водный экстрагируют пентаном и эфиром, объединенный экстракт сушат поташом. После удаления растворителей на роторном испарителе получают 11,1 г остатка, содержащего 86,1% тиопирана Vб (данные ГЖХ). Перегонкой выделяют 4,3 г (42,6%) соединения Vб. $T_{кип}$ 137...142 °С (0,7 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,5880. Спектр ПМР (90 МГц): 5,97 (1H, т, СН=); 3,80 (1H, м, NCH); 2,93 (2H, м, СН₂); 2,55 (2H, м, СН₂); 2,15 (3H, с, SMe); 1,20 м. д. (6H, д, 2 Me). Найдено, %: С 53,49; Н 7,63; N 7,24; S 31,64. C₉H₁₅NS₂. Вычислено, %: С 53,69; Н 7,51; N 6,96; S 31,85.

Спектр ПМР (90 МГц) тиоамида IVб (получен вычитанием из спектра сырого продукта, содержащего 86,1% тиопирана Vб, сигналов протонов последнего): 8,80 (1H, уш. с, NH); 8,00 (1H, д, СН=C); 7,15...6,96 (1H, м, СН=); 6,00...5,60 (1H, м, СН₂=); 4,70 (1H, м, NCH); 2,15 (3H, с, SMe); 1,35 м. д. (6H, д, 2 Me).

N-Метил-1,2-ди(метилтио)-2,4-пентадиен-1-имин (VIIa). А. К охлажденному до -50 °С раствору 6,6 г (0,059 моль) *t*-BuOK в 60 мл ТГФ добавляют 5,7 г (0,057 моль) метилтиобутадиена, смесь охлаждают до -120 °С и вводят раствор BuLi (0,056 моль) в 35 мл гексана. При температуре -45 °С к реакционной массе добавляют раствор 3,7 г (0,051 моль) метилизотиоцианата в 10 мл ТГФ (температура повышается до 0 °С), затем 11 г (0,076 моль) MeI (температура повышается до 20 °С) и через 10...15 мин обрабатывают 80 мл холодной воды. Органический слой отделяют, водный дважды экстрагируют смесью эфира и пентана, объединенный экстракт сушат поташом. После удаления растворителей на роторном испарителе и перегонки остатка получают 7 г (74,9%) имина VIIa. $T_{кип}$ 80...85 °С (0,6 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,6000. ИК спектр: 835, 870, 900 о. с, 950, 960 пл, 1000, 1070, 1120, 1140, 1190, 1300, 1320, 1400, 1430, 1440, 1560, 1620 о. с, 2760, 2860, 2900 пл, 2920, 2950 пл, 2990, 3050, 3090 см⁻¹. Спектр ПМР (90 МГц): 6,30...5,95 (2H, м, 2 СН=); 5,22...4,95 (2H, м, СН₂=); 3,12 (3H, с, NMe); 2,30 (3H, с, SMe); 2,20 м. д. (3H, с, SMe). Найдено, %: С 55,93; Н 7,88; N 6,71; S 29,48. C₈H₁₃NS₂. Вычислено, %: С 55,77; Н 7,96; N 6,50; S 29,77.

Б. К охлажденному до -20 °С раствору 8 г (0,046 моль) тиопирана Va в 50 мл ТГФ добавляют сначала раствор 8 г (0,071 моль) *t*-BuOK в 20 мл ТГФ, а затем 12 г (0,083 моль) метилиодида, смесь перемешивают при комнатной температуре 15 мин. После обычной обработки реакционной массы перегонкой выделяют имин VIIa, идентичный образцу, полученному по методике А ($T_{кип}$, n_D^{20} , данные ИК спектра и ПМР).

N-Изопропил-1,2-ди(метилтио)-2,4-пентадиен-1-имин (VIIб). А. К охлажденному до -40 °С раствору 6,6 г (0,059 моль) *t*-BuOK в 90 мл ТГФ добавляют 5,7 г (0,057 моль) метилтиобутадиена, смесь охлаждают до -100 °С и вводят раствор BuLi (0,056 моль) в 35 мл гексана. При температуре -35 °С к реакционной массе добавляют 5,1 г (0,050 моль) изопротилизотиоцианата (температура повышается до -10 °С) и далее при -25 °С — 11 г (0,076 моль) MeI, смесь нагревают до 35 °С и через 10...15 мин обрабатывают 80 мл холодной воды. Органический слой отделяют, водный дважды экстрагируют смесью эфира и пентана, объединенный экстракт сушат поташом. После удаления растворителей на роторном испарителе получают 11 г остатка, содержащего 86,8% имина VIIб (данные ГЖХ). Перегонкой выделяют 8 г (74,4%) имина VIIб (чистота 96,7%, ГЖХ). $T_{кип}$ 98...100 °С (1 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,5668. ИК спектр: 820, 900 о. с, 940, 990, 1050, 1140, 1160 пл, 1180, 1300, 1315, 1330, 1360, 1370, 1430, 1465, 1560, 1600 о. с, 2860, 2910, 2960, 3050, 3080 см⁻¹. Спектр ПМР (90 МГц): 6,50...5,85 (2H, м, 2 СН=); 5,20...4,90 (2H, м, СН₂=); 3,70 (1H, м, NCH);

2,30 (3H, c, SMe); 2,25 (3H, c, SMe); 1,10 м. д. (6H, м, 2 Me). Найдено, %: C 56,01; H 7,88; N 6,73; S 29,38. C₁₀H₁₇NS₂. Вычислено, %: C 55,77; H 7,96; N 6,50; S 29,77.

Б. Охлажденный до -30 °С раствор 6 г (0,030 моль) тиопирана Vб в 30 мл ТГФ обрабатывают раствором 5 г (0,045 моль) *t*-BuOK в 20 мл ТГФ, затем 8,5 г (0,059 моль) метилиодида. После 20 мин перемешивания при комнатной температуре, обычной обработки и перегонки выделяют имин VIII с $T_{кип}$ 80 °С (0,7 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,5674, идентичный, по данным ИК спектра и ПМР, образцу, синтезированному по методике А.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 98-03-32941а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brandsma L., Verkruisje H. // *Preparative Polar Organometallic Chemistry*. — Berlin; Heidelberg; New York; London; Paris; Tokyo: Springer Verlag, 1987. — Vol. 1. — P. 78, 92, 93.
2. Недоля Н. А., Брандсма Л., Трофимов Б. А. // ХГС. — 1996. — № 7. — С. 917.
3. Недоля Н. А., Брандсма Л., Трофимов Б. А. // ЖОХ. — 1996. — Т. —66. — С. 2042.
4. Недоля Н. А., дэ Ланг Р.-Ж., Брандсма Л., Трофимов Б. А. // ЖОрХ. — 1997. — Т. 33. — С. 87.
5. Недоля Н. А., Брандсма Л., Зиновьева В. П., Трофимов Б. А. // ЖОрХ. — 1997. — Т. 33. — С. 91.
6. Недоля Н. А., Брандсма Л., Трофимов Б. А. // ДАН. — 1996. — Т. 350. — С. 68.
7. Недоля Н. А., Брандсма Л., Трофимов Б. А. // Изв. АН. Сер. хим. — 1996. — № 11. — С. 2813.
8. Брандсма Л., Недоля Н. А., дэ Ланг Р.-Ж., Трофимов Б. А. // Изв. АН. Сер. хим. — 1996. — № 12. — С. 3024.
9. Тахерирастгар Ф., Недоля Н. А., Брандсма Л., дэ Ланг Р.-Ж., Трофимов Б. А. // ДАН. — 1997. — Т. 353. — С. 64.
10. Брандсма Л., Недоля Н. А., дэ Ланг Р.-Ж., Трофимов Б. А. // ХГС. — 1997. — № 4. — С. 571.
11. Nedolya N. A., Brandsma L., Trofimov B. A. // *Mendeleev Commun.* — 1997. — N 3. — P. 92.
12. Брандсма Л., Недоля Н. А., ван дер Керк А. С. Х. Т. М., Хеерма В., Лутз Е. Т. Х. Г., дэ Ланг Р.-Ж., Афонин А. В., Трофимов Б. А. // Изв. АН. Сер. хим. — 1997. — № 4. — С. 865.
13. Брандсма Л., Недоля Н. А., дэ Ланг Р.-Ж., Трофимов Б. А. // ХГС. — 1997. — № 4. — С. 572.
14. Elguero J., Marzin C., Katritzky A. R., Linda P. *The Tautomerism of Heterocycles*. — New York: Acad. Press, 1976.
15. Мет-Кон О. // *Общая органическая химия* / Под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса. Т. 9. Кислородсодержащие, серусодержащие и другие гетероциклы. — М.: Химия, 1985. — С. 229.
16. Everhardus R. H., Peterse A., Vermeer P., Brandsma L., Arens J. F. // *Rec. Trav. Chim.* — 1974. — Vol. 93. — N 3. — P. 90.

Иркутский институт химии СО РАН,
Иркутск 664033, Россия
e-mail: admin@irioch.irk.ru

Поступило в редакцию 22.09.97
После переработки 20.01.98

Отделение препаративной органической химии
Утрехтского университета,
3584 СХ Утрехт, Нидерланды
e-mail: lbrandsma@chem.ruu.nl