

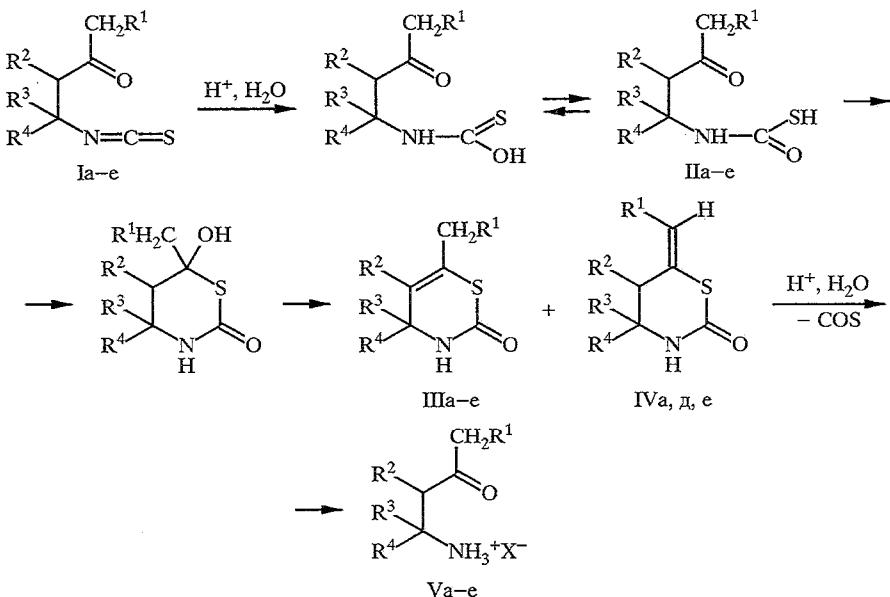
А. С. Фисюк, А. В. Перетокин, Е. А. Рыжова,
И. П. Бойко, Б. В. Унковский

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1,3-ИЗОТИОЦИАНАТОКЕТОНОВ
С МИНЕРАЛЬНЫМИ КИСЛОТАМИ.
СИНТЕЗ 3,4-ДИГИДРО-2Н-1,3-ТИАЗИН-2-ОНОВ**

Взаимодействием 1,3-изотиоцианатокетонов с минеральными кислотами получены 3,4-дигидро-2Н-1,3-тиазин-2-оны или их смеси с 6-алкилиденетрагидро-1,3-тиазин-2-онами. Последующий кислотный гидролиз полученных тиазинонов приводит к образованию солей 1,3-аминокетонов. Направление и глубина превращения зависят от природы кислоты, температуры реакции и структуры 1,3-изотиоцианатокетонов.

Известно, что 1,2- и 1,3-изотиоцианатокетоны спонтанно или под действием кислотных катализаторов циклизуются в 4-оксазолин-2-оны [1] и 3,4-дигидро-2Н-1,3-оксазин-2-оны [2] соответственно. Аналогично в 4-оксазолин-2-тионы циклизуются 1,2-изотиоцианатокетоны [3]. Что касается внутримолекулярной циклизации 1,3-изотиоцианатокетонов, то литературные данные носят противоречивый характер. Сообщалось [2] о возможности получения 4,4,6-триметил-3,4-дигидро-2Н-1,3-оксазин-2-тиона при нагревании соответствующего 1,3-изотиоцианатокетона. В то же время известно, что нагревание 1,3-изотиоцианатокетонов с соляной кислотой приводит к гидрохлоридам соответствующих 1,3-аминокетонов [4, 5]. Поэтому реакция 1,3-изотиоцианатокетонов с минеральными кислотами требует дальнейшего изучения.

Можно было предположить, что при гидролизе 1,3-изотиоцианатокетонов (Ia—e) до 1,3-аминокетонов промежуточными продуктами будут



I—V a $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_3, \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$; б $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_3$; в $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3, \text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{H}$; г $\text{R}^2, \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4, \text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{H}$; д $\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_3, \text{R}^3, \text{R}^4 = (\text{CH}_2)_5$; е $\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_3, \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_3$

Таблица 1

Количественное соотношение продуктов взаимодействия 1,3-изотиоцианатокетонов I_a—e с кислотами

III _a /IV _a	III _b /IV _b	III _c /IV _c	III _d /IV _d	III _e /IV _e
85/15	100/0	100/0	100/0	70/30

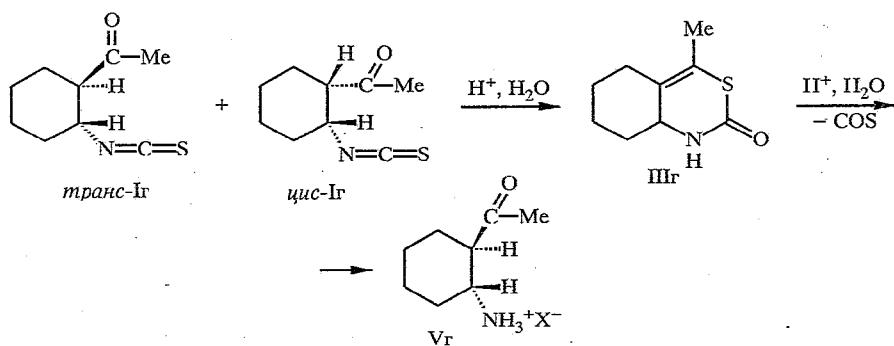
N-3-оксоалкилтиокарбаминовые кислоты III_a—e, способные циклизоваться в 6-гидрокситетрагидро-1,3-тиазин-2-оны, которые в условиях реакции могут дегидратироваться, превращаясь в 3,4-дигидро-1,3-тиазин-2-оны III_a—e. Аналогичные превращения известны для N-3-оксоалкилтиокарбаминовых кислот [6, 7].

С целью подтверждения такого пути протекания реакции нами было изучено взаимодействие 1,3-изотиоцианатокетонов I_a—d с концентрированной серной кислотой при температурах (-10)...25 °C и I_{d,e} с соляной кислотой при 20...25 °C. Продуктами этой реакции оказались ранее не известные 3,4-дигидро-2Н-1,3-тиазин-2-оны III_a—e [8].

Соединения III_b—g, содержащие в положении 5 алкильную группу, стабилизирующую двойную связь в гетероцикле, образуются в индивидуальном виде. Соединение III_a, не содержащее в положении 5 алкильного заместителя, и III_{d,e}, имеющие аннелированный карбоцикл в положении 5, 6, образуются в смеси с изомерными им 1,3-тиазинами с экзоциклически расположенной двойной связью IV_{a,d,e} (табл. 1).

Соединения III_a—d и IV_{a,d,e} в условиях гидролиза изотиоцианатокетонов [4, 5] при нагревании под действием соляной кислоты образуют соответствующие хлоргидраты 1,3-аминокетонов V_a—e [4, 5] с количественными выходами.

Кислотный гидролиз смеси диастереомеров изотиоцианатокетона I_g (*цик*/*транс*, 2/3) приводит к образованию хлоргидрата 2-амино-1-ацетилциклогексана V_g, имеющего исключительно *транс*-конфигурацию. В работе [5] этот факт был объяснен обратимостью реакции между возникающими в процессе гидролиза роданистоводородной кислотой и α,β -непредельным кетоном с образованием более устойчивого *транс*-изомера изотиоцианатокетона I_g, который в дальнейшем и превращался в соль *транс*-2-амино-1-ацетилциклогексана V_g. В свете новых данных этот факт можно объяснить промежуточным образованием из смеси диастереомеров I_g 3,4-дигидро-1,3-тиазин-2-она III_g, которое сопровождается потерей хиральности атома углерода в α -положении от карбонильной группы соединения I_g. Последующий гидролиз III_g приводит к образованию более устойчивого *транс*-изомера V_g.



Характеристики продуктов (IIIa—e), образующихся при реакциях 1,3-изотиоцианатокетонов Ia—e с кислотами*

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %				$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$ (растворитель)	ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$			Выход, %
		C	H	N	S		NHCO	C=C	NH	
IIIa	$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NOS}$	53,24 53,47	6,89 7,05	— —	20,24 20,39	106...107 (гексан— CHCl_3)	1650	1670	3160	54,1 (по данным ЯМР)
IIIб	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NOS}$	56,40 56,11	7,49 7,65	— —	18,62 18,72	157...158 (EtOH)	1630	1660	3160	73,3
IIIв	$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NOS}$	53,36 53,47	7,01 7,05	8,78 8,91	— —	87...88 (гексан— CHCl_3)	1630	1660	3170	74,9
IIIг	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NOS}$	58,93 58,98	7,11 7,15	7,54 7,64	— —	163...164 (EtOH)	1640	1670	3170	80,0
IIIд	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NOS}$	65,98 65,78	7,88 8,07	— —	13,10 13,51	193...194 (EtOH)	1650	1670	3190	56,0 (по данным ЯМР)
IIIе	$\text{C}_{10}\text{H}_5\text{NOS}$	61,14 60,88	7,78 7,66	— —	16,39 16,25	180...182 (i-PrOH)	1655	1670	3190	79,7 (по данным ЯМР)

* Условия реакции

IIIa: 16 мл 96% H_2SO_4 , -5...-10 °C;IIIб: 7 мл 96% H_2SO_4 , 20...25 °C;IIIв, г: 17 мл 96% H_2SO_4 , 20...25 °C;IIIд: 19 мл 96% H_2SO_4 , -5...-10 °C или 19 мл 36% HCl, 20...25 °C (выход 56,6%);

IIIе: 19 мл 36% HCl, 20...25 °C.

Таблица 3

Химические сдвиги протонов соединений IIIa—e, IVa,d,e

Соединение	C^6-R	C^5-R	C^3-R	C^4-R	NH
	$(-\text{CH}_2-)_n$				
IIIa	1,94	5,44	1,37	1,37	6,5
IIIб	1,81	1,68	1,30	1,30	7,1
IIIв	1,91	1,82	1,34	3,92	7,1
IIIг	1,81	(2,75, 2,15...1,10)		4,03	6,4
IIIд		(2,08...1,10)			6,1
IIIе	(2,12...1,60)		1,34	1,33	6,9
IVa	5,12...5,15	1,46...1,48	1,29	1,29	
IVд	5,76	2,50			6,2
		(2,08...1,10)			
IVe	5,78	2,50	1,26	1,17	7,0
		(2,12...1,60)			

Таблица 4

Спектры ПМР соединений Vb,г

Соединение	$C^1-\text{CH}_3$	$C^2-\text{H}$	$C^2-\text{R}$	$C^3-\text{R}$	$C^3-\text{H}$	$(^3J_{2-\text{H},3-\text{H}})$
		$(^3J_{2-\text{H},2-\text{R}})$	$(^3J_{3-\text{H},3-\text{R}})$			
Vb*	2,25	2,92	1,27	1,32	3,60	
эректо		(7,5)		(6,8)		(5,3)
Vb	2,26	2,94	1,25	1,32	3,58	
трео		(7,2)		(6,8)		(7,2)
Vг	2,24	2,73	2,3...1,1		3,39	
транс		(3,5; 11,3)		(3,6; 11,3)		(11,3)

* Отнесение сигналов было сделано на основании спектра ПМР тетрагидро-1,3-оксазин-2-она, полученного из Vb по методике [10].

Таблица 5

Химические сдвиги ядер ^{13}C соединений IIIa,b,g,d, IVa,d

Соединение	C^2	C^4	C^5	C^6	4-R	4-R	5-R	$\delta-\text{R}$ ($C^6=C$)
IIIa	165,7	55,4	122,6	126,4	28,4	28,4	—	20,9
IIIб	166,5	56,2	118,8	127,2	27,0	27,0	13,9	18,4
IIIг	167,4	60,9	117,7	127,2		39,2, 31,5, 29,2, 27,1, 19,9		
IIIд	166,2	58,8	123,3	130,1	32,1, 32,1, 29,2, 25,2, 24,5, 22,4, 21,9, 20,5, 20,5			
IVa	165,7	57,8	40,2	122,6	28,1	18,0	—	(111,2)
IVд	165,3	56,6	45,1	128,9	33,2, 28,3, 25,4, 24,8, 24,4, 21,7,			(123,7)
					20,3, 18,0			

Превращение диастереомерной смеси ациклических изотиоцианатокетонов Ів как и соответствующего тиазина Шв в аминокетоны Vв (эритро/трео, 2/3) практически лишено региоселективности (табл. 3).

Строение синтезированных соединений подтверждено данными их ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров и элементного анализа (табл. 2). В ИК спектре соединений Ша—д при $1630\ldots1655\text{ см}^{-1}$ присутствует полоса поглощения, характерная для группы NHC=O тиокарбамата. В спектре ЯМР ^{13}C соединений Ша,б,г,д, IVа,д наиболее характерны сигналы ядер атома углерода группы C=O при $165,3\ldots167,4$ м. д. и sp^2 гибридизованных атомов углерода двойной связи при $111,2\ldots130,1$ м. д.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать вывод, что взаимодействие 1,3-изотиоцианатокетонов с минеральными кислотами может проходить через стадию образования 3,4-дигидро-1,3-тиазин-2-онов, последующий кислотный гидролиз которых приводит к солям 1,3-аминокетонов, причем диастереоселективность реакции, очевидно, контролируется на этой стадии. Направление реакции и глубина ее протекания зависят от применяемой кислоты, температуры проведения реакции и структуры исходного 1,3-изотиоцианатокетона.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Изотиоцианатокетоны Іа—д получают по методике [4, 9].

3,4-Дигидро-2Н-1,3-тиазин-2-оны (Ша—е). При перемешивании и охлаждении к определенному количеству кислоты добавляют по каплям 0,01 моль 1,3-изотиоцианатокетона Іа—д. Реакционную смесь перемешивают при определенной (табл. 2) температуре 1 ч, затем выливают в 100 г измельченного льда и экстрагируют хлороформом (3×50 мл). Объединенный экстракт промывают водой до нейтральной реакции промывных вод, сушат безводным сульфатом магния, хлороформ отгоняют, остаток перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дзиомко В. М., Иващенко А. В. // ЖОрХ. — 1973. — Т. 9. — С. 2191.
2. Lantzsch R., Arlt D. // Synthesis. — 1977. — N 11. — Р. 756.
3. Jochims J. C., Abu-Taha A. // Chem. Ber. — 1976. — Bd 109. — S. 154.
4. Игнатова Л. А., Казанцев Ю. Е., Унковский Б. В. // ЖОрХ. — 1969. — Т. 5. — С. 1792.
5. Бойко И. П., Малина Ю. Ф., Жук О. И., Самитов Ю. Ю., Унковский Б. В. // ЖОрХ. — 1975. — Т. 11. — С. 605.
6. Jansen J. E., Mathes R. A. // J. Amer. Chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — Р. 5431.
7. Фисюк А. С., Московкин А. С., Мирошниченко И. В., Ботников М. Я., Унковский Б. В. // ХГС. — 1992. — № 7. — С. 985.
8. А. с. 1253977 СССР / Перетокин А. В., Фисюк А. С., Бойко И. П., Князькова Л. Н., Унковский Б. В. // Б. И. — 1985. — № 32.
9. Перетокин А. В., Шуталев А. Д., Чупин В. В., Мергенова А. М., Игнатова Л. А., Малина Ю. Ф., Унковский Б. В. // ЖОрХ. — 1985. — Т. 21. — С. 1004.
10. Фисюк А. С., Рыжова Е. А., Унковский Б. В. // ХГС. — 1994. — № 2. — С. 260.