

Х. Полвонов, К. Сабиров, Х. М. Шахидоятов^а

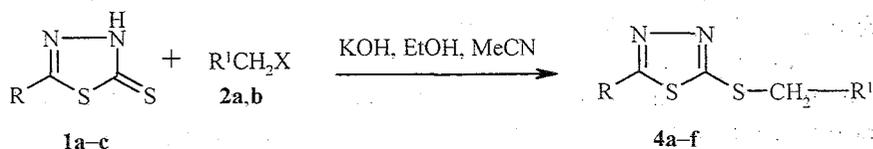
О НАПРАВЛЕНИИ АЛКИЛИРОВАНИЯ 5-ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,4-ТИАДИАЗОЛИН-2-ТИОНОВ

Взаимодействием 5-анилино(толуидино-, морфолино-)1,3,4-тиадиазолин-2-тионов при 80 °С с бромистым аллилом и бензилхлоридом в спирте, ацетонитриле или ДМФА в присутствии КОН, а также с феноксиметилоксираном в спирте в отсутствие щелочи получены соответствующие новые аллил-, бензил- и 2-гидрокси-3-феноксипропилзамещенные по экзоциклическому атому S продукты. Алкилирование указанных тионов бензилхлоридом при 150–153 °С в ДМФА в присутствии КОН протекает аналогично. В случае бромистого аллила в этих условиях образуются продукты алкилирования по эндоциклическому атому N₍₃₎, как результат S→N тиокляйзеновской перегруппировки первоначально образующихся аллилзамещенных по экзоциклическому атому S.

Ключевые слова: аллилбромид, бензилхлорид, 5-замещенные 1,3,4-тиадиазолин-2-тионы, фенокси-2,3-эпоксипропан, S- и N-алкилирование, S→N тиоперегруппировка Кляйзена.

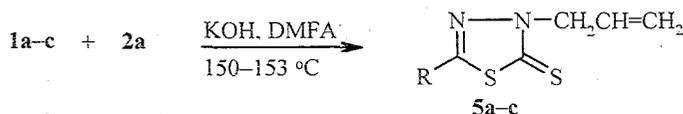
Известно, что 1,3,4-тиадиазолин-2-тионы относятся к гетероциклическим соединениям, способным к таутомерным превращениям [1]. В реакциях алкилирования они могут образовывать производные как по экзоциклическому атому серы, так и по эндоциклическому атому N₍₃₎. При метилировании 5-замещенных 1,3,4-тиадиазолин-2-тионов диазометаном в эфире получается смесь изомерных продуктов алкилирования по атомам S и N [2, 3], а при воздействии эквимолярным количеством иодистого метила в спиртовом растворе щелочи — только S-метильные производные [4]. Важно отметить, что многие производные S-замещенных 1,3,4-тиадиазолин-2-тионов проявляют различные виды биологической активности [5, 6].

С целью изучения направления реакции алкилирования 5-замещенных 1,3,4-тиадиазолин-2-тионов различными алкилирующими агентами, а также для синтеза новых потенциально биологически активных соединений, в настоящей работе впервые осуществлено алкилирование 5-анилино-(*n*-толуидино-, морфолино-)1,3,4-тиадиазолин-2-тионов (**1a–c**) бромистым аллилом (**2a**), хлористым бензилом (**2b**) и феноксиметилоксираном (**3**). Реакции тионов **1a–c** с соединениями **2a,b** проводились в присутствии гидроксида калия при температуре 78–80 °С в спирте, ацетонитриле, ДМФА, а также в ДМФА при 150–153 °С. При 78–80 °С в течение 5 ч независимо от природы реагентов и характера растворителей во всех случаях были получены соответствующие S-алкилпроизводные **4a–f**.



1 a R = PhNH, b R = *p*-MeC₆H₄NH, c R = O(CH₂CH₂)₂N; 2 a R¹ = CH₂=CH, X = Br.
 b R¹ = Ph, X = Cl; 4 a-c R¹ = CH₂=CH, d-f R¹ = Ph, a, d R = PhNH,
 b, e R = *p*-MeC₆H₄NH, c, f R = O(CH₂CH₂)₂N

В ДМФА при более высокой температуре (150–153 °С) в течение 3 ч из тионов **1a–c** и бензилхлорида **2b** были получены также S-бензилпроизводные **4d–f**. Однако в тех же условиях при алкилировании аллилбромидом **2a** в качестве основного продукта образовались N-аллилпроизводные **5a–c**, а следовые количества соответствующих S-производных **4a–c** обнаружены в реакционных смесях методом ТСХ.



a R = PhNH, b R = *p*-MeC₆H₄NH, c R = O(CH₂CH₂)₂N

Образование соединений **5a–c** является следствием тиоперегруппировки Кляйзена первоначально образующихся S-аллилпроизводных **4a–c**. Это доказано экспериментально: при кипячении в ДМФА индивидуальные соединения **4a–c** превращаются в соединения **5a–c** в течение 3 ч. Подобная перегруппировка наблюдалась в случае S-аллильных производных тиохинолинов [7].

При выдерживании тионов **1a–c** с оксираном **3** в этаноле (5 ч при 78 °С) с выходами 68–76% получены соединения **6a–c** (табл. 1), строение которых подтверждается их спектральными характеристиками (табл. 2).



6 a R = PhNH, b R = *p*-MeC₆H₄NH, c R = O(CH₂CH₂)₂N

Нами установлено, что для идентификации S- или N-производных 5-R-1,3,4-тиадиазолин-2-тионов можно использовать данные УФ спектров, хотя многие авторы применяют только методы ИК и ЯМР ¹H спектроскопии [8, 9]. Так, наличие в УФ спектрах соединений **4a–f** и **6a–c** максимумов полос поглощения при 290–313 нм свидетельствует об образовании S-алкилпроизводных. Максимумы поглощения при 320–327 нм в спектрах соединений **5a–c** подтверждают тионную структуру.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **4a-f** и **6a-c** сигналы протонов группы $\text{S}-\text{CH}_2$ наблюдаются при 3.30–4.30 м. д. Сигналы протонов группы $\text{N}_{(3)}-\text{CH}_2$ находятся в более слабом поле, чем группы $\text{S}-\text{CH}_2$, что характерно для соединений типа **5a-c**.

Таким образом, нами установлено, что в результате реакций тионов **1a-c** с бромистым аллилом **2a** и хлористым бензилом **2b** в присутствии эквимолярного количества гидроксида калия при 80 °С образуются соответствующие S-алкилпроизводные **4a-f**. Подобное направление реакции наблюдается при взаимодействии тех же тионов с феноксиметилоксираном **3** в отсутствие щелочи при 78 °С в этаноле. В случае бромистого аллила **2a** в кипящем ДМФА получены продукты аллилирования эндочиклического атома $\text{N}_{(3)}$ как результат перегруппировки первоначально образующихся продуктов S-аллилирования.

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений **4a-f**, **5a-c**, **6a-c**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл.* °С	R_f (бензол-этанол, 10:1)	Выход, %
		С	Н	N			
4a	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}_2$	<u>53.28</u>	<u>0.52</u>	<u>17.01</u>	96–98	0.47	72 (A), 64**
		53.54	0.44	16.87			
4b	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}_2$	<u>54.89</u>	<u>5.11</u>	<u>15.80</u>	101–103	0.53	68 (A), 62**
		54.75	4.94	15.96			
4c	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}_2$	<u>44.66</u>	<u>5.42</u>	<u>17.39</u>	42–43	0.72	60 (A), 59**
		44.44	5.35	17.28			
4d	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}_2$	<u>60.36</u>	<u>4.47</u>	<u>14.32</u>	120–121	0.64	65 (A), 81**
		60.20	4.35	14.05			
4e	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}_2$	<u>61.47</u>	<u>4.96</u>	<u>13.31</u>	126–127	0.52	61 (A), 79**
		61.34	4.79	13.42			
4f	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}_2$	<u>53.39</u>	<u>0.66</u>	<u>14.48</u>	108–109	0.66	54 (A), 52**
		53.24	0.51	14.33			
5a	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}_2$	<u>53.23</u>	<u>0.60</u>	<u>17.10</u>	142–143	0.71	78 (B)
		53.01	0.44	16.87			
5b	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}_2$	<u>54.91</u>	<u>5.14</u>	<u>16.14</u>	149–150	0.45	73 (B)
		54.75	4.94	15.96			
5c	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}_2$	<u>44.60</u>	<u>5.46</u>	<u>17.48</u>	71–72	0.41	70 (B)
		44.44	5.35	17.28			
6a	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$	<u>57.10</u>	<u>5.05</u>	<u>11.92</u>	148–150	0.35	76 (B), 79**
		56.82	4.73	11.70			
6b	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$	<u>58.18</u>	<u>5.27</u>	<u>11.42</u>	102–103	0.66	70 (B), 74**
		57.91	5.09	11.26			
6c	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$	<u>51.22</u>	<u>5.28</u>	<u>12.17</u>	68–70	0.26	68 (B)
		50.99	5.10	11.90			

* Растворитель для перекристаллизации: гексан–бензол, 10:1 (соединение **4a**), гексан (**4b, c, f**, **5a, c**, **6a–c**), водный спирт (**4d, e**), гексан–бензол, 2:1 (**5b**).

** Кипячение в течение 5 ч в ацетонитриле.

Спектральные характеристики соединений 4а-г, 5а-с, 6а-с

Соединение	УФ спектр, λ_{\max} , нм	ИК спектр, ν , см^{-1}				Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
		$\text{CH}_2=\text{CH}-$	NH	OH	C-C аром.	
4а	310	1630	3200	-	1580, 1510	3.72 (2H, д, $J = 5$, SCH_2); 4.62 (2H, д, $J = 5$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.12 (1H, м, $J = 6$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.87 (1H, м, $J = 8$, NH); 7.00-7.70 (5H, м, $J = 6$, H аром.)
4б	312	1635	3150	-	1590, 1520	2.25 (3H, с, $J = 6.25$, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$); 3.70 (2H, д, $J = 6.25$, SCH_2); 4.65 (2H, д, $J = 5$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.12 (1H, м, $J = 5$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.85 (1H, м, $J = 6.25$, NH); 7.00-7.50 (5H, м, $J = 7.5$, H аром.)
4с	305	1640	-	-	-	3.40 (4H, м, $J = 3.7$, NCH_2); 3.63 (6H, м, $J = 5$, 2OCH_2 , $\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.10 (2H, д, $J = 5$, SCH_2); 5.10 (1H, м, $J = 3.75$, $\text{CH}=\text{CH}_2$)
4д	313	-	3180	-	1590, 1510	4.10 (2H, д, $J = 6.25$, SCH_2); 7.10-7.50 (11H, м, $J = 5$, NH, 10H аром.)
4е	312	-	3170	-	1585, 1520	2.27 (3H, с, $J = 6$, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$); 4.05 (2H, д, $J = 5.5$, SCH_2); 7.12-7.60 (10H, м, $J = 7.6$, NH, 9H аром.)
4г	295	-	-	-	1580	3.38 (4H, м, $J = 5$, 2NCH_2); 3.70 (4H, м, $J = 5$, 2OCH_2); 4.30 (2H, с, $J = 3.75$, SCH_2); 7.30 (5H, м, $J = 5$, H аром.)
5а	327	1630	3175	-	1580, 1520	4.24 (2H, с, $J = 4$, N_3CH_2); 4.85 (2H, д, $J = 5.5$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.30 (1H, м, $J = 7.5$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.85 (1H, м, NH); 7.10-7.50 (5H, м, H аром.)
5б	325	1630	3200	-	1590, 1510	2.30 (3H, с, $J = 6$, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$); 4.25 (2H, с, $J = 4$, N_3CH_2); 4.80 (2H, д, $J = 3.25$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.35 (1H, м, $J = 7$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.80 (1H, м, $J = 3.95$, NH); 7.10-7.50 (5H, м, $J = 7.3$, H аром.)
5с	320	1640	-	-	-	3.90-4.20 (8H, м, $J = 3$, NCH_2 , OCH_2); 4.70 (2H, с, $J = 3$, N_3-CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.80 (1H, м, $J = 4$, $\text{CH}=\text{CH}_2$)
6а	307	-	3200	3300	1600, 1500	3.30 (2H, м, $J = 5$, SCH_2); 4.05 (2H, м, $J = 3$, 2OCH_2); 4.75 (1H, м, $J = 5$, OCH); 6.78-7.40 (6H, м, $J = 5$, NH, 5H аром.)
6б	308	-	3170	3350	1600, 1520	2.20 (3H, с, $J = 6.1$, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$); 3.32 (2H, м, $J = 5$, SCH_2); 4.10 (2H, м, $J = 5$, OCH); 4.70 (1H, м, $J = 3.5$, OCH); 6.78-7.40 (6H, м, $J = 7.25$, NH, 5H аром.)
6с	290	-	-	3250	1575	3.35 (4H, м, $J = 3.75$, 2NCH_2); 3.75 (4H, м, $J = 3.75$, 2OCH_2); 4.20 (5H, м, $J = 2.5$, SCH_2 , OCH и OCH_2); 6.80-7.25 (5H, м, $J = 5$, H аром.)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УФ спектры снимали на спектрометре EPS-3T Hitachi для растворов в этаноле, ИК спектры – на спектрофотометре UR-20 для таблеток КВг. Спектры ЯМР ^1H записывали на приборе Jeol C-60HL (60 МГц), растворитель CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент бензол–спирт, 10:1.

5-R-1,3,4-Тиадиазолин-2-тионы 1–3 синтезировали по известной методике [10].

Методика алкилирования 5-R-1,3,4-тиадиазолин-2-тионов 1a–c. А. К раствору 5 ммоль тиона **1a–c** и 5 ммоль гидроксида калия в 15 мл ДМФА при перемешивании и 40–45 °С в течение 30 мин добавляют по каплям раствор 20 ммоль соединения **2a, b** в 10 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивают при 80 °С в течение 5 ч, разбавляют 100 мл воды, экстрагируют хлороформом (20 мл \times 3), экстракт сушат над хлористым кальцием, растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают, получают продукт **4a–f**.

Б. К раствору 5 ммоль тиона **1a–c** и 5 ммоль гидроксида калия в 15 мл ДМФА при перемешивании и 40–45 °С в течение 30 мин добавляют по каплям 20 ммоль соединения **2a** в 10 мл ДМФА, затем кипятят в течение 3 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, перекристаллизовывают и получают соединения **5a–c**.

В. К раствору 1 ммоль тиона **1a–c** в 15 мл этанола при перемешивании и 35–45 °С в течение 30 мин добавляют по каплям 1 ммоль оксирана **3** в 10 мл этанола. Реакционную смесь кипятят 5 ч, после чего отгоняют этанол, остаток перекристаллизовывают и получают соединения **6a–c**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. Д. Штефан, Ю. В. Введенский, *Успехи химии*, **65**, 326 (1996).
2. J. Sandstrom, J. Wennerbeek, *Acta Chem Scand.*, **20**, 57 (1966).
3. K. Arvidsson, J. Sandstrom, *Acta Chem Scand.*, **15**, 1179 (1961).
4. М. Б. Колесова, Л. И. Максимова, А. В. Ельцов, *ЖОрХ*, **9**, 2613 (1973).
5. A. K. Ramrakhyani, R. S. Shukla, *J. Indian Chem. Soc.*, **57**, 856 (1980).
6. S. K. Sangal, A. Kumar, *J. Indian Chem. Soc.*, **65**, 811 (1988).
7. Y. Makisumi, *Tetrahedron Lett.*, 6399 (1966).
8. A. C. Fabretti, G. C. Franchini, G. Peyronel, *Spectrochim. Acta*, **36A**, 1289 (1980).
9. A. R. Katritzky, Z. Wang, R. J. Offerman, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 139 (1990).
10. В. Я. Казаков, И. Я. Постовский, *Изв. вузов. Химия и хим. технол.*, **4**, 238 (1961).

Ургенчский государственный университет
им. Ал-Хорезми, Ургенч 740000, Узбекистан
e-mail: sadullaev@mail.ru
e-mail: hab@ursu.uzras.uz

Поступило в редакцию 23.06.2000
После доработки 15.03.2001

³Институт химии растительных веществ
АН РУз, Ташкент 700170
e-mail: shakhi@icps.org.uz