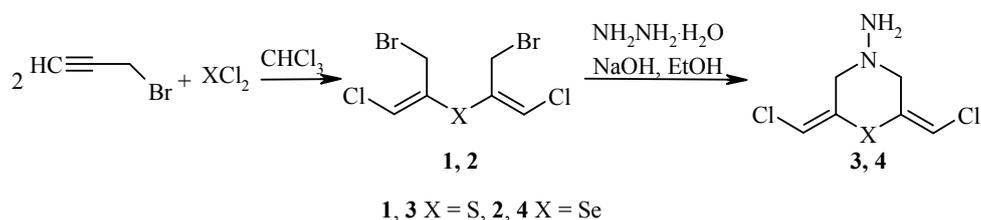


БИС-Е-ХЛОРМЕТИЛИДЕНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 4-ТИО- И 4-СЕЛЕНОМОРФОЛИНАМИНОВ

Ключевые слова: гидразингидрат, дихлорид селена, дихлорид серы, пропаргилбромид, 4-селеноморфолинамин, 4-тиоморфолинамин.

Известно, что взаимодействие бис(2-галогенэтил)сульфидов с замещёнными аминами приводит к 4-тиоморфолину и его *N*-замещённым производным [1], в то время как с гидразингидратом образуется 4-тиоморфолинамин [1, 2]. 4-Селеноморфолинамин не известен, однако описан 4-селеноморфолин и ряд его *N*-замещённых производных [3, 4].

Мы разработали общий метод получения ранее неизвестных бис-*E*-хлорметиленовых производных 4-тиоморфолинамина **3** и 4-селеноморфолинамина **4**. Метод представляет собой двустадийный процесс, включающий на первой стадии стерео- и региоселективную реакцию дихлоридов серы или селена с пропаргилбромидом, которая протекает как *анти*-присоединение против правила Марковникова с образованием *E,E*-бис(3-бром-1-хлор-1-пропен-2-ил)сульфида (**1**) и селенида **2** с высокими выходами [5, 6], и на второй стадии – хемоселективное нуклеофильное замещение атомов брома в бромметиленовых фрагментах сульфида **1** и селенида **2** гидразингидратом в присутствии NaOH с образованием гетероциклов **3** и **4** с высокими выходами. Вторая стадия включает алкилирование одной аминогруппы гидразина двумя бромметильными группами дивинилхалькогенидов **1**, **2**, приводящее к несимметричным 1,1-дизамещённым производным гидразина, что является характерной особенностью реакций гидразина с алкилгалогенидами [7].



На присутствие в соединениях **1–4** фрагмента =CHCl указывает значение прямой константы ($^1J_{\text{CH}} = 199\text{--}203$ Гц) в спектрах ЯМР ^{13}C , свидетельствующее о прямой связи атома углерода с галогеном [8]. Структуру селенида **2** [5] и 4-селеноморфолинамина **4** подтверждает также наличие прямой КССВ между атомом селена и атомом углерода С= ($^1J_{\text{C-Se}} = 101\text{--}113$ Гц) в спектрах ЯМР ^{13}C . *E,E*-Конфигурация дивинилхалькогенидов **1** и **2**, гетероциклов **3** и **4** следует из тонких структур спектров ЯМР ^{13}C , характеризующихся *транс*-вицинальными КССВ между винильным протоном и атомом углерода СН₂-группы ($^3J_{\text{CH}} = 6.2\text{--}7.0$ Гц) [9]. В спектрах ЯМР ^{15}N гетероциклов **3** и **4** отчётливо проявляются сигналы двух различных атомов азота, при этом в случае гетероцикла **3** удалось выявить тонкую структуру сигнала ^{15}N NH₂-группы, обусловленную спин-спиновым взаимодействием атома азота с протоном. Масс-спектры гетероциклов **3** и **4** характеризуются выраженными молекулярными ионами и фрагментарными ионами [M-NH₂]⁺ и [M-Cl]⁺.

Таким образом, найденный нами двустадийный метод даёт возможность получать, исходя из доступных пропаргилбромидов, дихлоридов серы и селена и гидразингидрата, новые перспективные хлорметиленовые производные

4-тиоморфолинамина и 4-селеноморфолинамина, представляющие собой полупродукты для дальнейшей функционализации за счёт наличия в структуре атомов хлора при двойной связи и свободных аминогрупп.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{77}Se и ^{15}N зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (400, 100, 76 и 40 МГц соответственно) в растворе CDCl_3 , химические сдвиги определены относительно ТМС (для ядер ^1H , ^{13}C), Me_2Se (для ядер ^{77}Se , δ 0.0 м. д.), MeNO_2 (для ядер ^{15}N , δ 0.0 м. д.). Масс-спектры записаны на спектрометре Shimadzu QP5050A (ЭУ, 70 эВ), колонка SPB-5ms (60 м). Элементный анализ проведён на анализаторе Thermo Finigan EA 1112.

Пропаргилбромид получен бромированием пропаргилового спирта PBr_3 [10].

***E,E*-Бис(3-бром-1-хлор-1-пропен-2-ил)сульфид (1) и *E,E*-бис(3-бром-1-хлор-1-пропен-2-ил)селенид (2)** получены по методике [5, 6] с выходами 80 и 90% соответственно.

(2*E,6E*)-2,6-Бис(хлорметилен)тиоморфолин-4-амин (3). К раствору 0.200 г (5 ммоль) NaOH в 3.100 г (62 ммоль) гидразингидрата при 0 °С в атмосфере аргона медленно прикапывают 0.682 г (2 ммоль) сульфида **1** в 9 мл EtOH , перемешивают в течение 8 ч при 20 °С, разбавляют 9 мл H_2O и экстрагируют CHCl_3 . Экстракт сушат над MgSO_4 . Растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюент $\text{EtOAc}-\text{CHCl}_3$, 5:95. Выход 0.314 г (74%), жёлтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.40 (2H, с, NH_2); 3.87 (4H, д, $^4J = 0.9$, 2 CH_2); 6.27 (2H, т, $^4J = 0.9$, 2 =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 57.5 (т. д. т, $^1J = 140.8$, $^3J = 6.3$, $^3J = 4.4$, 2 CH_2); 115.5 (д. т, $^1J = 199$, $^3J = 4.8$, 2C–Cl); 128.9 (д. т, $^2J = 4.0$, $^2J = 4.0$, C–S–C). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д. (*J*, Гц): –315.2 (т, $^1J = 3.9$, NH_2); –295.0 (с, N). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %) (^{35}Cl , ^{15}N , ^{32}S): 212 [M] $^+$ (36), 195 [$\text{M}-\text{NH}_2$] $^+$ (3), 177 [$\text{M}-\text{Cl}$] $^+$ (38), 175 (100), 158 (8), 145 (18), 131 (16), 114 (3), 92 (34), 71 (43), 69 (34), 45 (57), 39 (71). Найдено, %: C 34.50; H 3.91; Cl 33.86; N 13.20; S 15.54. $\text{C}_6\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 34.13; H 3.82; Cl 33.59; N 13.27; S 15.19.

(2*E,6E*)-2,6-Бис(*E*-хлорметилен)селеноморфолин-4-амин (4). Соединение **4** получают аналогично соединению **3** из 0.150 г (3.8 ммоль) NaOH , 0.500 г (10.0 ммоль) гидразингидрата, 0.970 г (2.5 ммоль) селенида **2** в 10 мл EtOH при перемешивании в течение 12 ч и последующем выделении методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент $\text{EtOAc}-\text{CHCl}_3$, 5:95. Выход 0.433 г (67%), жёлтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.15 (2H, с, NH_2); 3.98 (4H, д, $^4J = 1.3$, 2 CH_2); 6.38 (2H, т, $^4J = 1.3$, 2 =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 58.2 (т. д. т, $^1J = 140.8$, $^3J = 6.2$, $^3J = 4.8$, 2 CH_2); 117.2 (д. т, $^1J = 200.1$, $^3J = 4.6$, 2C–Cl); 124.4 (д, $^3J = 3.6$, $^1J_{\text{Se-C}} = 101.0$, C–Se–C). Спектр ЯМР ^{77}Se , δ , м. д.: 404.4. Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д.: –314.2 (NH_2); –298.3 (N). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %) (^{35}Cl , ^{15}N , ^{80}Se): 260 [M] $^+$ (6), 243 [$\text{M}-\text{NH}_2$] $^+$ (1), 225 [$\text{M}-\text{Cl}$] $^+$ (9), 197 (1), 193 (4), 159 (10), 140 (8), 119 (15), 39 (100). Найдено, %: C 28.34; H 3.58; Cl 27.24; N 11.19; Se 30.11. $\text{C}_6\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Se}$. Вычислено, %: C 27.93; H 3.13; Cl 27.48; N 10.86; Se 30.60.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 11-03-00810-а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J.-P. Lavaux, R. S. Levy, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 516 (1966).
2. E. Jucker, A. Lindenmann, *Helv. Chim. Acta*, **45**, 2316 (1962).
3. L. Hu, Zh. Chen, S. Lu, X. Li, Zh. Liu, H. Xu, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **179**, 1065 (2004).
4. Ю. В. Мигалина, В. И. Станинец, И. Г. Лендел, И. М. Балог, В. А. Палюлин, А. С. Козьмин, Н. С. Зефиоров, *XTC*, 58 (1977). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **13**, 49 (1977).]

5. С. В. Амосова, М. В. Мусалов, А. В. Мартынов, В. А. Потапов, *Журн. общ. химии*, **81**, 1046 (2011).
6. A. V. Martynov, L. I. Larina, S. V. Amosova, *Tetrahedron Lett.*, **53**, 1218 (2012).
7. Б. В. Иоффе, М. А. Кузнецов, А. А. Потехин, *Химия органических производных гидразина*, Химия, Ленинград, 1979, с. 59.
8. J. B. Stothers, *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Academic Press, New York, 1972.
9. E. Breitmaier, *Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry: A Practical Guide*, John Wiley and Sons, Chichester, 2002, p. 26.
10. L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, 1988, p. 247.

А. В. Мартынов, Н. А. Махаева, Л. И. Ларина, С. В. Амосова*

*Иркутский институт химии
им. А. Е. Фаворского СО РАН,
ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033, Россия
e-mail: amosova@irioch.irk.ru*

Поступило 30.03.2012