

Т. Е. Глотова*, Н. И. Процук, Л. В. Каницкая, Г. В. Долгушин,
В. А. Лопырев

РЕАКЦИИ α -АЦЕТИЛЕНОВЫХ КЕТОНОВ С N-3-АМИДИНОТИОМОЧЕВИНОЙ

1*. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ТИАЗИНА

Реакцией бензоилацетилен с N-амидинотиомочевинной в ледяной АсОН в присутствии эквимольных количеств HClO_4 или $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ получены, соответственно, перхлорат или ацетокситрифторборат [4-фенил-2Н-1,3-тиазин]-2-илиденгуанидиния. Последние при обработке кислотами и щелочами подвергаются гидролизу по амидиновому фрагменту молекулы. Так, перхлорат при нагревании в HClO_4 превращается в перхлорат 2-имино-4-фенил-2Н-1,3-тиазиния, а при обработке водным раствором NaOH в ДМСО образует свободное основание – 1,2-дигидро-6-фенилпиримидин-2-тион.

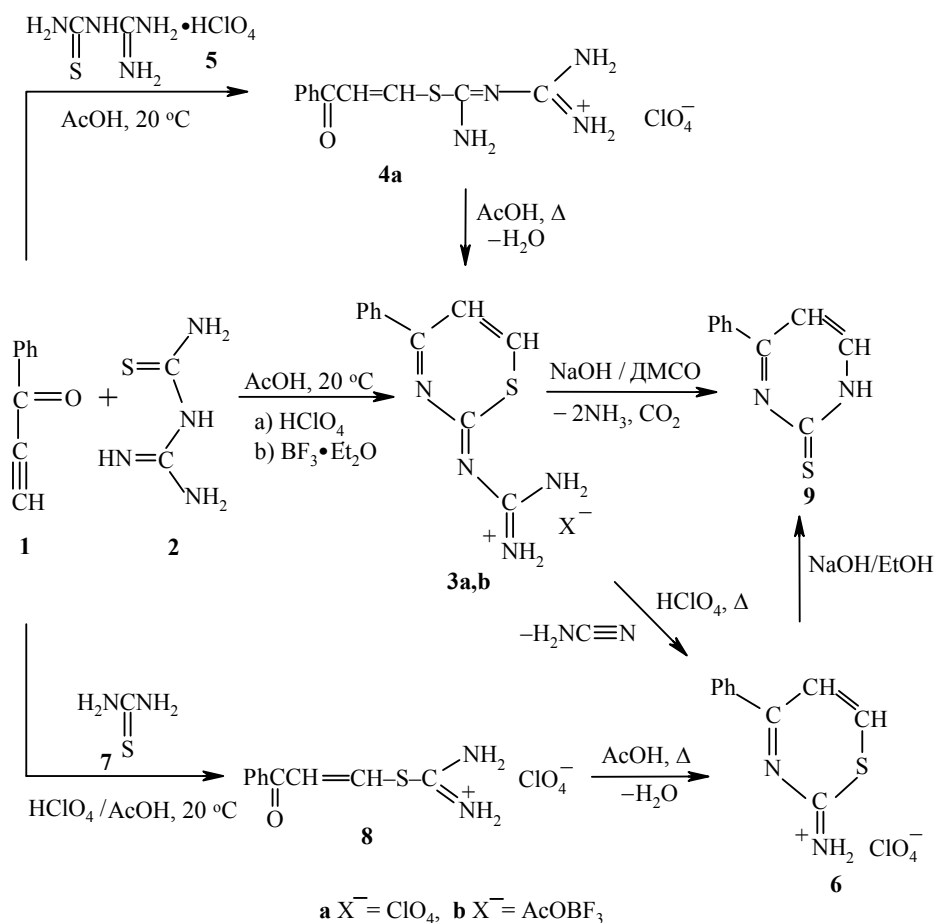
Ключевые слова: N-амидинотиомочевина, бензоилацетилен, 1,2-дигидро-4-фенилпиримидин-2-тион, перхлорат и ацетокситрифторборат [4-фенил-2Н-1,3-тиазин]-2-илиденгуанидиния, гетероциклизация.

Продолжая работы по изучению реакций α -ацетиленовых кетонов с серо- и азотсодержащими амбидентными нуклеофилами [1–3], как удобному методу синтеза N,S-содержащих гетероциклических соединений, мы исследовали реакцию бензоилацетилен **1** с N-амидинотиомочевинной **2**.

Выбор соединения **2** в качестве объекта исследования обусловлен тем, что ее молекула содержит фрагменты тиоамида и гуанидина, и представляет собой полидентатный нуклеофил с несколькими реакционными центрами, находящимися в мезомерном взаимодействии между собой. Реакции конденсации тиоамидов и тиомочевин с α,β -ненасыщенными кетонами, эфирами пропиоловой и ацетилендикарбоновой кислот [4–7] являются одними из основных способов получения замещенных 1,3-тиазинов, находящих применение в качестве фунгицидов, фармацевтических препаратов и вулканизирующих агентов [8]. В то же время, гуанидины вступают в классические реакции гетероциклизации, приводящие к биологически важным производным пиримидина, а сам гуанидин является структурным фрагментом нуклеиновых кислот и стрептомицина.

Взаимодействие бензоилацетилен **1** с N-амидинотиомочевинной **2** (**1** : **2** = 1 : 1) проводили в ледяной АсОН при 20 °С, добавляя в реакционную среду эквимольные количества HClO_4 или $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Установлено, что в выбранных условиях эта реакция приводит непосредственно к перхлорату или ацетокситрифторборату [4-фенил-2Н-1,3-тиазин]-2-илиденгуанидиния (**3a** и **3b** соответственно). Формирование замещенных 1,3-тиазинов **3a,b** происходит, вероятно, из промежуточно образующихся бензоилвинилизотиурониевых солей **4**, которые не были выделены в

данных условиях. Однако при проведении реакции бензоилацетилен **1** с перхлоратом 3-амидино-2-тиомочевины **5** (специально синтезированным нами) в ледяной AcOH при 20 °C был получен перхлорат 3-амидино-2-бензоилвинилизотиомочевины **4a**, который при нагревании в AcOH с высоким выходом превращается в соответствующий 1,3-тиазин **3a** в результате атаки атома азота тиоамидного фрагмента на электронодефицитный атом углерода карбонильной группы.



По данным спектроскопии ЯМР ^1H , синтезированные 1,3-тиазины **3a,b** являются иммониевыми солями, о чем свидетельствует наличие в спектрах двух сигналов протонов групп NH_2 . Донором протона при образовании иммониевой соли является либо HClO_4 , либо молекула растворителя (AcOH) при проведении реакции с $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

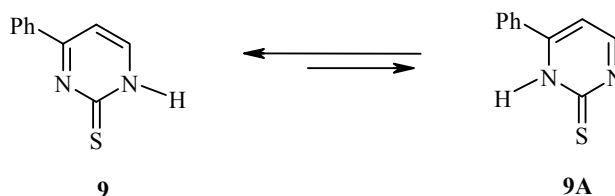
Нагревание перхлората **3a** в хлорной кислоте сопровождается выде-

лением цианамиды, продуктом реакции является перхлорат 2-имино-4-фенил-2Н-1,3-тиазиния (6). Мы провели встречный синтез этого соединения реакцией бензоилацетилену 1 с тиомочевину 7 в среде АсОН в присутствии НСlO₄ при 20 °С с выделением промежуточно образующегося перхлората S-(бензоилвинил)изотиурония (8), используя методику, описанную в [8].

Обработка перхлората 3а 0.1 н. раствором NaOH в ДМСО приводит к полному гидролизу амидинового фрагмента (с выделением аммиака и диоксида углерода) и рециклизации 1,3-тиазинового цикла в пиримидин-2-тион (9). Это соединение полностью идентично свободному основанию, полученному нами при аналогичной обработке перхлората 2-имино-4-фенил-2Н-1,3-тиазиния 6.

Структура 9 согласуется с данными работы [8], где выделенное соединение идентифицировано как 1,2-дигидро-4-фенилпиримидин-2-тион (9).

Для соединения 9 возможна вторая таутомерная форма – 1,2-дигидро-6-фенилпиримидин-2-тион (9А).



Согласно проведенным нами расчетам *ab initio* (RHF/6-31G*) [9] двух таутомеров, фенильный и пиримидиновый циклы в молекулах 9 и 9А развернуты на 18 и 42° соответственно. Экспериментально наблюдаемый сдвиг равновесия в сторону структуры 9 может быть объяснен, таким образом, ее большей стабильностью за счет увеличения сопряжения между этими циклами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Bruker-25 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на спектрометре Bruker DPX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-d₆.

N-Амидинотиомочевина 2 получена по методике [10].

Перхлорат [4-фенил-2Н-1,3-тиазин]-2-илиденгуанидиния (3а). К раствору 0.59 г (5 ммоль) N-амидинотиомочевины 2 в 10 мл ледяной АсОН при перемешивании прибавляют раствор 0.65 г (5 ммоль) бензоилацетилену 1 и 0.58 мл 58% НСlO₄ в 10 мл ледяной АсОН, реакцию смесь перемешивают 1 ч при 20 °С и оставляют на 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 5 мл ледяной АсОН, абсолютным эфиром до исчезновения запаха уксусной кислоты, сушат в вакууме. Получают 1.19 г (72%) соединения 3а, кристаллы лимонного цвета с т. пл. 165–167 °С (из АсОН). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3216–3379 (NH, N⁺H); 1658 (деф. NH); 1534–1576 (C=C, C=N); 1053–1120 (ClO₄⁻). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 7.57–8.12 (5H, м, C₆H₅); 8.02 (1H, д, ³J = 5.30, C₍₆₎H); 8.82 (1H, д, ³J = 5.30, C₍₅₎H); 9.49 (2H, уш. с, NH₂); 10.00 (2H, уш. с, N⁺H₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 116.25 (C₅); 127.69, 129.66, 132.63, 134.79 (C₆H₅); 159.68 (C₆); 164.71 (C₄); 165.00 (C₂); 165.04 (C_{амидин}). Найдено, %: С 39.68; Н 3.45; Cl 10.63; N 16.82; S 9.45. С₁₁H₁₀N₄S·НСlO₄. Вычислено, %: С 39.94; Н 3.33; Cl 10.74; N 16.94; S 9.68.

Ацетокситрифторборат [4-фенил-2Н-1,3-тиазин]-2-илиденгуанидиния (3б) получают аналогично соединению 3а из 0.59 г (5 ммоль) соединения 2, 0.65 г (5 ммоль)

бензоилацетилена **1** и 0.63 мл $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в 20 мл ледяной AcOH . Выход соединения **3b** 1.2 г (67%), бесцветные кристаллы с т. пл. 145–146 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3240–3370 (NH, N^+H); 1660 (деф. NH); 1534–1575 (C=C, C=N); 1000–1102 (B–F). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.91 (3H, с, CH_3); 7.61–8.16 (5H, м, C_6H_5); 7.96 (1H, д, $^3J = 5.34$, $\text{C}_{(6)\text{H}}$); 8.86 (1H, д, $^3J = 5.34$, $\text{C}_{(5)\text{H}}$); 9.51 (2H, уш. с, NH_2); 9.98 (2H, уш. с, N^+H_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.08 (CH_3); 115.91 (C_5); 127.44, 129.35, 132.30, 134.60 (C_6H_5); 159.50 (C_6); 164.13 (C_4); 164.73 (C_2); 164.77 ($\text{C}_{\text{амидин}}$). Найдено, %: С 43.30; Н 3.58; F 15.55; N 15.83; S 8.79. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{COOH} \cdot \text{BF}_3$. Вычислено, %: С 43.58; Н 3.91; F 15.92; N 15.64; S 8.94.

Перхлорат N-амидинотиомочевины (5). Нагревают 3 г (25 ммоль) N-амидинотиомочевины **2** в 30 мл 58% HClO_4 в течение 15 мин, раствор охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 5 мл холодного EtOH , абсолютным эфиром, сушат в вакууме. Получают 5 г (92%) перхлората **5**, бесцветные кристаллы с т. пл. 140–141 °С. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 156.10 (C=N); 180.74 (C=S). Найдено, %: С 10.93; Н 3.35; Cl 16.38; N 25.18; S 14.83. $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_4\text{S} \cdot \text{HClO}_4$. Вычислено, %: С 10.99; Н 3.23; Cl 16.22; N 25.63; S 14.67.

Перхлорат 3-амидино-2-бензоилвинилизотиомочевины (4a) и перхлорат [4-фенил-2H-1,3-тиазин]-2-илиденгуанидиния (3a). К суспензии 1.09 г (5 ммоль) перхлората N-амидинотиомочевины **5** в 10 мл ледяной AcOH при перемешивании медленно прибавляют раствор 0.65 г (5 ммоль) бензоилацетилена **1** в 10 мл AcOH , перемешивают 2 ч, осадок отфильтровывают, промывают 5 мл AcOH , абсолютным эфиром, сушат в вакууме. Получают 1.4 г (80%) соединения **4a**, желтый порошок с т. пл. 148–150 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3216–3411 (NH, N^+H); 1642 (ш, C=O, деф. NH); 1538–1599 (C=C, C=N); 1060–1119 (ClO_4^-). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.48 (1H, д, $^3J = 9.68$, *цис*-изомер, C_αH); 8.15 (1H, д, $^3J = 9.68$, C_βH); 7.59–8.07 (5H, м, C_6H_5); 7.83 (2H, уш. с, NH_2); 8.25 (2H, уш. с, NH_2); 8.40 (2H, уш. с, N^+H_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 118.44 (C_αH); 128.43, 129.24, 133.71, 136.80 (C_6H_5); 141.96 (C_βH); 161.28, 163.07 (2C, 2C=N); 189.10 (C=O). Найдено, %: С 38.22; Н 3.82; Cl 10.18; N 16.27; S 9.06. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS} \cdot \text{HClO}_4$. Вычислено, %: С 37.88; Н 3.73; Cl 10.19; N 16.07; S 9.18.

Растворяют 1.05 г (3 ммоль) соединения **4a** в 10 мл ледяной AcOH , медленно поднимая температуру до 50 °С, выдерживают при этой температуре 0.5 ч, реакционную смесь оставляют на 24 ч при 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром, сушат в вакууме и получают 0.83 г (84%) соединения **3a**, идентичного полученному ранее.

Перхлорат S-(бензоилвинил)изотиурония (8) и перхлорат 2-имино-4-фенил-2H-1,3-тиазиния (6). К раствору 0.38 г (5 ммоль) тиомочевины **7** в 10 мл ледяной AcOH при перемешивании прибавляют раствор 0.65 г (5 ммоль) бензоилацетилена **1** и 0.58 мл 58% HClO_4 в 10 мл AcOH , реакционную смесь перемешивают 1 ч при 20 °С, выпавший осадок отфильтровывают, промывают AcOH , абсолютным эфиром, сушат в вакууме. Получают 1.0 г (65%) перхлората **8**, желтые кристаллы с т. пл. 156–158 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3178–3386 (NH, N^+H); 1675 (деф. NH); 1638 (C=O, сопр.); 1552–1594 (C=C, C=N); 1048–1118 (ClO_4^-). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.71 (1H, д, $^3J = 9.42$, *цис*-изомер, C_αH); 7.84 (1H, д, $^3J = 9.42$, C_βH); 7.59–8.08 (5H, м, C_6H_5); 9.30 (2H, уш. с, NH_2); 9.70 (2H, уш. с, N^+H_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 120.32 (C_αH); 128.57, 129.26, 134.09, 136.05 (C_6H_5); 139.26 (C_βH); 168.74 (C=N); 189.52 (C=O). Найдено, %: С 39.38; Н 3.37; Cl 11.75; N 9.29; S 10.37. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HClO}_4$. Вычислено, %: С 39.15; Н 3.59; Cl 11.58; N 9.13; S 10.44.

Маточный раствор после выделения соединения **8** продувают азотом до уменьшения примерно до половины первоначального объема и оставляют на 1 сут при 20 °С. Дополнительно выделившийся осадок отфильтровывают, промывают AcOH , абсолютным эфиром, сушат в вакууме и получают 0.29 г (20%) перхлората 1,3-тиазиния **6**, кристаллы лимонного цвета с т. пл. 162–164 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3192–3376 (N^+H); 1628 (деф. NH); 1573–1590 (C=C, C=N); 1077–1121 (ClO_4^-). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.21 (1H, д, $^3J = 9.84$, $\text{C}_{(6)\text{H}}$); 8.92 (1H, д, $^3J = 9.84$, $\text{C}_{(5)\text{H}}$); 7.67–8.30 (5H, м, C_6H_5); 10.94 (2H, уш. с, N^+H_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 115.48 (C_5); 129.53, 129.57, 134.83, 135.13 (C_6H_5); 149.73 (C_6); 171.27 (C_4); 172.87 (C_2). Найдено, %: С 41.32; Н 3.01; Cl 12.54; N 9.71; S 11.21. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HClO}_4$. Вычислено, %: С 41.59; Н 3.12; Cl 12.30; N 9.70; S 11.09.

Увеличение продолжительности реакции при 20 °С до 6 ч или проведение ее в течение 1 ч при 50 °С приводит к повышению содержания в реакционной смеси соединения **6** до

40–50%.

При перекристаллизации перхлората **8** из AsO_4H , последний также частично превращается в соединение **6**.

Реакция перхлората [4-фенил-2Н-1,3-тиазин]-2-илиденгуанидиния (3а) с хлорной кислотой. Нагревают 0.3 г (0.91 ммоль) соединения **3а** в 58% HClO_4 до 50 °С, выдерживают при этой температуре 0.5 ч, раствор охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают, тонко растирают, сушат в вакууме и получают 0.15 г (58%) перхлората 1,3-тиазиния **6**, идентичного полученному ранее.

Реакция перхлората 3а со щелочью. Раствор 0.33 г (1 ммоль) перхлората **3а** в 5 мл ДМСО охлаждают до 8–10 °С и при интенсивном перемешивании медленно добавляют 12 мл 0.1 н. раствора NaOH , перемешивают 0.5 ч, добавляют 25 мл дистиллированной воды, доводят температуру смеси до 20 °С, отфильтровывают выпавший осадок, промывают водой, сушат в вакууме над CaCl_2 . Получают 0.14 г (76%) 1,2-дигидро-4-фенилпиримидин-2-тиона **9**, кристаллы желтого цвета с т. пл. 158–160 °С (из воды). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3123 (NH); 1558–1605 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.43 (1H, д, $^3J = 6.52$, $\text{C}_{(4)\text{H}}$); 8.07 (1H, д, $^3J = 6.52$, $\text{C}_{(5)\text{H}}$); 7.55–8.15 (5H, м, C_6H_5); 13.73 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 105.70 (C_5); 128.03, 129.08, 132.41, 135.23 (C_6H_5); 146.90 (C_6); 166.11 (C_4); 180.92 (C=S). Найдено, %: C 63.64; H 4.39; N 14.98; S 16.89. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 63.80; H 4.28; N 14.88; S 17.03.

Реакция перхлората 6 со щелочью. К раствору 1.22 г (4.2 ммоль) перхлората 1,3-тиазиния **6** в 20 мл EtOH при перемешивании добавляют 45 мл 0.1 н. раствора NaOH и перемешивают 3 ч при 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат в вакууме над CaCl_2 . Получают 0.67 г (85%) пиримидин-2-тиона **9**, идентичного полученному ранее из перхлората **3а**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. Е. Глотова, А. С. Нахманович, Н. С. Мабаракшина, *ХТС*, 705 (1988).
2. Т. Е. Глотова, А. С. Нахманович, Т. Н. Комарова, М. В. Сигалов, *ХТС*, 1142 (1990).
3. Т. Е. Глотова, Т. Н. Комарова, А. С. Нахманович, В. А. Лопырев, *Изв. АН, Сер. хим.*, **11**, 1947 (2000).
4. C. Giordano, *Gazz. Chim. Ital.*, **104**, 849 (1974).
5. F. G. Baddar, F. H. Al-Hajjar, N. R. El-Rayyes, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 105 (1978).
6. M. M. Chincholkar, B. S. Kakadr, V. S. Jamodr, *Ind. J. Chem.*, **17**, 629 (1980).
7. R. M. Acheson, J. D. Wallis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2**, 415 (1981).
8. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1985, **9**, 604.
9. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *Gaussian 98, Revision A. 7*, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
10. *Синтезы органических препаратов*, Москва, Изд-во иностр. лит., 1956, Сб. 7, с. 25.

Иркутский институт химии
им. А. Е. Фаворского СО РАН,
Иркутск 664033
e-mail: k301@irioc.irk.ru

Поступило в редакцию 30.07.2002
После доработки 25.11.2003