

А. М. Демченко, В. А. Янченко, В. В. Кислый,
М. О. Лозинский^а

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕТРАМЕТИЛТИУРАМДИСУЛЬФИДА В СИНТЕЗЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

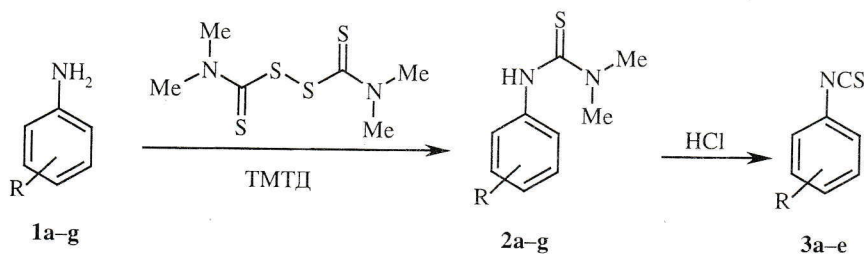
Разработан метод синтеза арилизиотиоцианатов путем тиокарбамоилирования ароматических аминов тетраметилтиурамдисульфидом с последующей деструкцией промежуточных $N_{(1)}$ -арил- N,N -диметилтиомочевин конц. HCl . Показано, что тиокарбамоилирование 4-амино-5-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола протекает по положению 2 триазольного кольца, а 4-амино-3-метил-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазинона-5 приводит к дигетарилзамещенной тиомочевине. Рассмотрена возможность использования $N_{(1)}$ -арил- N,N -диметилтиомочевин как аналогов изотиоцианатов в реакциях с N -нуклеофилами.

Ключевые слова: 2-амино- $N_{(2)}$ -(2-метил-3-хлорфенил)-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазин, 4-амино-3-метил-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-он, $N_{(1)}$ -арил- N,N -диметилтиомочевины, арилизиотиоцианаты, N -арил- $N_{(1)}$ -(5-меркапто-3-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)тиомочевины, 6-(4-бромфениламино)-3-метил[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазол, тетраметилтиурамдисульфид.

Арилизиотиоцианаты находят широкое применение в препаративном органическом синтезе, но их доступность ограничена прежде всего себестоимостью и опасностью тиофосгенового метода [1]. Поэтому поиск альтернативных методов синтеза арилизиотиоцианатов, отличающихся доступностью, низкой себестоимостью и безопасностью процесса, является достаточно актуальной проблемой.

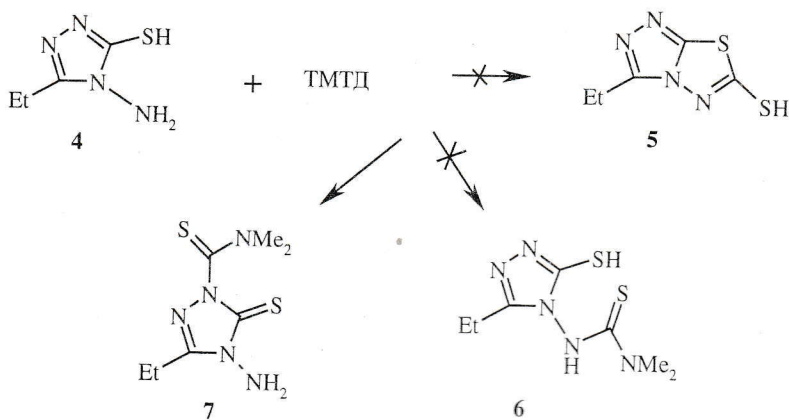
В реакциях с алифатическими и ароматическими аминами тетраметилтиурамдисульфид (ТМТД) образует $N_{(1)}$ -алкил(арил)- N,N -диметилтиомочевины [2–5]. Последние при обработке избытком уксусного ангидрида, ацетилхлорида, серной или соляной кислот подвергаются деструкции с образованием соответствующих изотиоцианатов [5].

Нами разработан одnoreакторный метод получения арилизиотиоцианатов **3а–е** из соответствующих ароматических аминов **1а–е** и 80% смачивающегося порошка ТМТД. Предварительное выделение и очистка действующего вещества из некондиционного фунгицида ТМТД не приводят к значительному повышению выхода конечного продукта реакции, поэтому тиокарбамоилирование ароматических аминов проводили кипячением эквиволярных количеств реагентов в этаноле вместе с наполнителем. Полученные при этом тиомочевины **2а–g** при кипячении с трехкратным избытком концентрированной соляной кислоты образуют соответствующие арилизиотиоцианаты **3**.

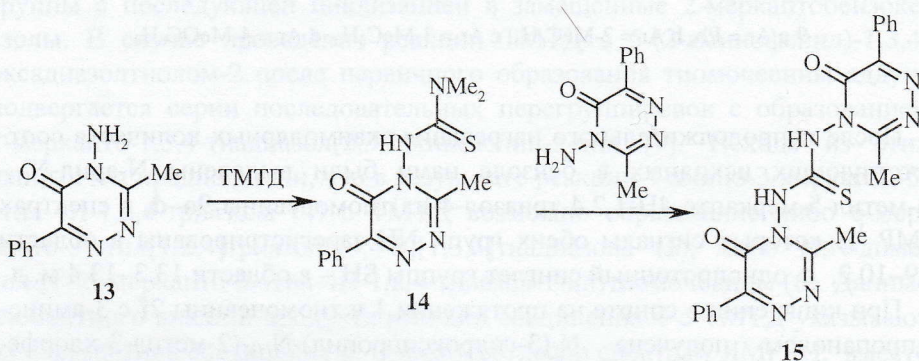
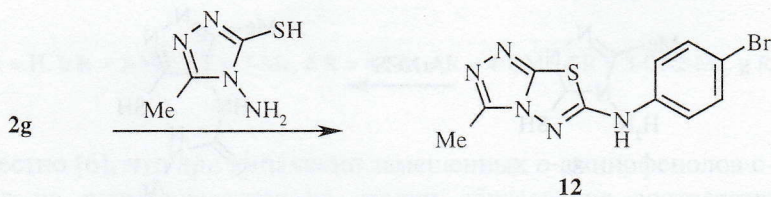


1-3 a R = H, b R = 2-Me, c R = 3-Me, d R = 4-Me, e R = 4-OMe, f R = 3-Cl-2-Me, g R = 4-Br

Известно [6], что при кипячении замещенных *o*-аминофенолов с ТМТД реакция не останавливается на стадии образования соответствующей тиомочевины, а происходит дальнейшее отщепление *N,N*-диметиламиногруппы с последующей циклизацией в замещенные 2-меркаптобензоксазолы. В случае проведения реакции ТМТД с 5-(2-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолтиолом-2 после первичного образования тиомочевины аддукт подвергается серии последовательных перегруппировок с образованием 2-меркапто-1,3,4-тиадиазол[2,3-*b*]хиназолин-5-она [7]. Исходя из этих данных мы предполагали, что в результате реакции 4-амино-3-меркапто-5-этил-4Н-1,2,4-триазола (4) с ТМТД возможно образование либо 6-меркапто-3-этил[1,2,4]триазоло[3,4-*b*] [1,3,4]тиадиазола (5), либо *N,N*-диметил-*N'*-(5-меркапто-3-этил-4Н-1,2,4-триазол-1-ил)тиомочевины (6). Данные элементного анализа продукта реакции соединения 4 с ТМТД указывают на образование соединения 6. Однако, согласно спектрам ЯМР ^1H , вместо ожидаемого присоединения диметиламинотилтионовой группы по экзотрициклической аминогруппе гетероцикла происходит присоединение по положению 2 триазольного кольца с образованием 4-амино-1-[(*N,N*-диметил)тиокарбамоил]-5-тиоксо-3-этил-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазола (7).



После нагревания (30 ч) $N_{(1)}$ -(4-бромфенил)- N,N -диметилтиомочевины (**2g**) с 4-амино-3-меркапто-5-метил-4H-1,2,4-триазолом в ДМФА при 110 °С был выделен 6-(4-бромфениламино)-3-метил[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]-тиадиазол (**12**), полностью идентичный продукту взаимодействия 4-амино-3-меркапто-5-метил-4H-1,2,4-триазола с 4-бромфенилизотиоцианатом в тех же условиях. В спектре ЯМР ^1H амидина **12** трехпротонный синглет метильной группы проявляется в области 2.05, а амидиновый протон зарегистрирован в области 10.1 м. д. в виде однопротонного синглета.



При кипячении эквимольных количеств 4-амино-3-метил-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазинона-5 (**13**) с ТМТД в этаноле вместо ожидаемой тиомочевины **14** с удовлетворительным выходом была получена мочевина **15**. Характерной особенностью спектра ЯМР ^1H последней является исчезновение сигналов протонов группы $\text{N}-\text{NH}_2$, характерных для исходного соединения **13**, и появление двухпротонного синглета двух групп NH при 13.8 м. д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Bruker-300 (300 МГц) в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт ТМС.

N,N -Диметил- $N_{(1)}$ -(2-метил-3-хлорфенил)тиомочевина (**2f**). Смесь 2.82 г (0.02 моль) 2-метил-3-хлоранилина **1f** и 6 г (0.02 моль) 80% смачивающегося порошка фунгицида ТМТД в 20 мл этанола кипятят 5 ч. Горячую реакционную смесь отфильтровывают от наполнителя и нерастворимых примесей, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, очищают кристаллизацией из этанола. Выход 3.71 г (81%), т. пл. 149–151 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.24 (3H, с, CH_3), 3.32 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 7.03–7.24 (3H, м, C_6H_3); 8.74 (1H, с, NH). Найдено, %: N 12.5; S 14.2. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 12.3; S 14.0.

N₍₁₎-(4-Бромфенил)-N,N-диметилтиомочевина (2g). Получают аналогично соединению **2f** из эквимолярных количеств 4-броманилина **1g** и 80% смачивающегося порошка фунгицида ТМТД. Выход 76%, т. пл. 165–167 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.03 (6H, с, N(CH₃)₂); 7.32 и 7.50 (4H, д. д, C₆H₄); 9.57 (1H, с, NH). Найдено, %: Br 30.5; N 11.0. C₉H₁₁BrN₂S. Вычислено, %: Br 30.8; N 11.0.

Фенилизотиоцианат (3a) (общая методика). Смесь 93 мл (1 моль) анилина **1a** и 300 г (1 моль) 80% смачивающегося порошка фунгицида ТМТД в 400 мл этанола кипятят 5 ч (~100 °С). Затем отгоняют 2/3 объема растворителя и после охлаждения приливают 300 мл конц. HCl, кипятят еще 5 ч и, не охлаждая, отфильтровывают наполнитель. Наполнитель на фильтре промывают 100 мл CCl₄. Органический слой отделяют и сушат прокаленным поташом. Четыреххлористый углерод отгоняют и фенилизотиоцианат перегоняют в вакууме. Выход 125 г (93%), т. кип. 109–111 °С (20 мм рт. ст.), *n_D²⁰* 1.6521.

Аналогично получают арилизоцианаты **3b–e**.

2-Метилфенилизотиоцианат (3b). Выход 81%, т. кип. 122–123 °С (20 мм рт. ст.), *n_D²⁰* 1.6365. По данным работы [8], т. кип. 108 °С (5 мм рт. ст.).

3-Метилфенилизотиоцианат (3c). Выход 84%, т. кип. 126–128 °С (20 мм. рт. ст.) *n_D²⁰* 1.6331. По данным работы [8], т. кип. 110 °С (5 мм рт. ст.).

4-Метилфенилизотиоцианат (3d). Выход 86%, т. кип. 120–121 °С (20 мм рт. ст.), *n_D²⁰* 1.6349. По данным работы [8], т. кип. 116 °С (5 мм рт. ст.).

4-Метоксифенилизотиоцианат (3e). Выход 79%, т. кип. 156–157 °С (20 мм рт. ст.), *n_D²⁰* 1.6485. По данным работы [8], т. кип. 142 °С (5 мм рт. ст.).

4-Амино-1-[(N,N-диметил)тиокарбамоил]-5-тиоксо-3-этил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол (7) получают аналогично соединению **2f** из эквимолярных количеств (по 0.02 моль) соединения **4** и 80% смачивающегося порошка фунгицида ТМТД. Выход 2.73 (59%), т. пл. 183–184 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.86 (3H, т, CH₃); 2.65 (2H, к, CH₂); 3.50 (3H, с, NCH₃); 3.59 (3H, с, NCH₃); 5.52 (2H, с, NH₂). Найдено, %: N 30.0; S 27.9. C₇H₁₃N₅S₂. Вычислено, %: N 30.3; S 27.7.

N₍₁₎-(5-Меркапто-3-метил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-N-фенилтиомочевина (9a) (общая методика). Смесь 1.30 г (0.01 моль) 4-амино-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола **8** и 1.35 г (0.01 моль) фенилизотиоцианата **3a** кипятят в 20 мл бензола 1 ч и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из смеси этанол–ДМФА. Выход 2.20 г (83%), т. пл. 212–213 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.28 (3H, с, CH₃); 7.17–7.63 (5H, м, C₆H₅); 10.1 (1H, с, NH); 10.2 (1H, с, NH); 13.3 (1H, с, SH). Найдено, %: N 26.5; S 23.9. C₁₀H₁₁N₅S₂. Вычислено, %: N 26.4; S 24.2.

Аналогично получают тиомочевины **9b–d**.

N-(2-Метилфенил)-N₍₁₎-(5-меркапто-3-метил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)тиомочевина (9b). Выход 81%, т. пл. 214–215 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.26 (3H, с, CH₃); 2.28 (3H, с, CH₃); 7.15–7.24 (4H, м, C₆H₄); 9.88 (1H, с, NH); 10.2 (1H, с, NH); 13.3 (1H, с, SH). Найдено, %: N 25.0; S 22.9. C₁₁H₁₃N₅S₂. Вычислено, %: N 25.1; S 23.0.

N-(3-Метилфенил)-N₍₁₎-(5-меркапто-3-метил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)тиомочевина (9c). Выход 86%, т. пл. 229–230 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.22 (3H, с, CH₃); 2.32 (3H, с, CH₃); 7.01–7.38 (4H, м, C₆H₄); 10.2 (2H, с, NH); 13.4 (1H, с, SH). Найдено, %: N 25.3; S 23.1. C₁₁H₁₃N₅S₂. Вычислено, %: N 25.1; S 23.0.

N-(4-Метоксифенил)-N₍₁₎-(5-меркапто-3-метил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)тиомочевина (9d). Выход 79%, т. пл. 222–223 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.27 (3H, с, CH₃); 3.88 (3H, с, OCH₃); 6.83 и 7.44 (4H, д. д, C₆H₄); 9.98 (1H, с, NH); 10.0 (1H, с, NH); 13.3 (1H, с, SH). Найдено, %: N 24.0; S 21.5. C₁₁H₁₃N₅OS₂. Вычислено, %: N 23.7; S 21.7.

N-(3-Гидроксипропил)-N₍₁₎-(2-метил-3-хлорфенил)тиомочевина (10). Смесь 2.29 г соединения **2f** и 0.75 г 3-амино-1-пропанола в 40 мл этанола кипятят 3 ч на водяной бане и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из 2-пропанола. Выход 2.18 г (84%), т. пл. 118–119 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.69 (2H, к, CH₂); 2.26 (3H, с, CH₃); 3.49 (2H, к, CH₂); 3.57 (2H, к, CH₂); 4.15 (1H, с, OH); 7.13–7.22 (3H, м, C₆H₃); 7.64 (1H, с, NH); 9.94 (1H, с, NH). Найдено, %: N 10.5; S 12.5. C₁₁H₁₅ClN₂OS. Вычислено, %: N 10.8; S 12.4.

2-Амино-N₍₂₎-(2-метил-3-хлорфенил)-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин (11). Раствор 1.5 г соединения **10** в 20 мл конц. HCl кипятят 5 ч и охлаждают. Реакционную смесь нейтрализуют конц. NH₄OH до ~рН 8. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют

из 2-пропанола. Выход 1.39 г (82%), т. пл. 128–129 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.03 (2H, к, CH₂); 2.14 (3H, с, CH₃); 2.94 (2H, т, CH₂); 3.32 (2H, т, CH₂); 6.64–6.94 (3H, м, C₆H₃); 7.13 (1H, с, NH). Найдено, %: N 11.5; S 13.5. C₁₁H₁₃ClN₂S. Вычислено, %: N 11.6; S 13.3.

6-(4-Бромфениламино)-3-метил[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазол (12). Смесь 2.6 г тиомочевины **2g**, 1.30 г тиола **4** и 20 мл ДМФА нагревают 30 ч при 110 °С и охлаждают. Реакционную смесь выливают в воду, закристилизовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют из смеси этанол–ДМФА. Выход 1.36 г (44%), т. пл. 220–222 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.05 (3H, с, CH₃); 7.49 и 7.59 (4H, д, д, C₆H₄); 10.1 (1H, с, NH). Найдено, %: N 22.5; S 10.5. C₁₀H₈BrN₅S. Вычислено, %: N 22.6; S 10.3.

N₍₁₎,N₍₂₎-Ди(3-метил-5-оксо-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-4-ил)тиомочевина (15). Смесь 2 г (0.01 моль) соединения **13** и 2.4 г (0.01 моль) чистого ТМТД в 20 мл этанола кипятят 5 ч и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 0.83 г (37%), т. пл. 251–252 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.32 (6H, с, CH₃); 7.43 (6H, м, C₆H₅); 8.07 (4H, д, C₆H₅); 13.8 (2H, с, NH). Найдено, %: N 25.3; S 7.29. C₂₁H₁₈N₈O₂S. Вычислено, %: N 25.1; S 7.18.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Синтезы органических препаратов*, сб. 1, Москва, 1949, 493.
2. Лыу Ван Бой, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2319 (1999).
3. Лыу Ван Бой, *Изв. АН, Сер. хим.*, 334 (2000).
4. Лыу Ван Бой, В. Фроля, *Изв. АН, Сер. хим.*, 343 (2000).
5. Лыу Ван Бой, Х. Ал-Эбайсат, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2315 (1999).
6. Лыу Ван Бой, А. Задорожный, Н. Барба, *Изв. АН, Сер. хим.*, 771 (1999).
7. Г. Г. Русу, Д. Коваль. Я. Е. Гуцу, Н. А. Барба, *ХГС*, 1001 (1995).
8. A. T. Rasschaert, G. J. Benoy, J. F. van Besauw, UK Pat. 1099768 (1968); *РЖХим*, 1Н, 193П (1968).

Черниговский государственный
педагогический университет
им. Т. Г. Шевченко,
Чернигов 14038, Украина
e-mail: detch@cn.relc.com

Поступило в редакцию 26.02.2003

^aИнститут органической химии
НАН Украины, Киев 02094