

РЕАКЦИЯ ИЗАТИНХЛОРИДА С ТИОННЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

А.М.МАГЕРРАМОВ*, С.Г.АЛИЕВ*, А.Б.АСКЕРОВ**,

Н.Д.САДЫХОВА*, М.А.АЛЛАХВЕРДИЕВ*

*Бакинский Государственный Университет

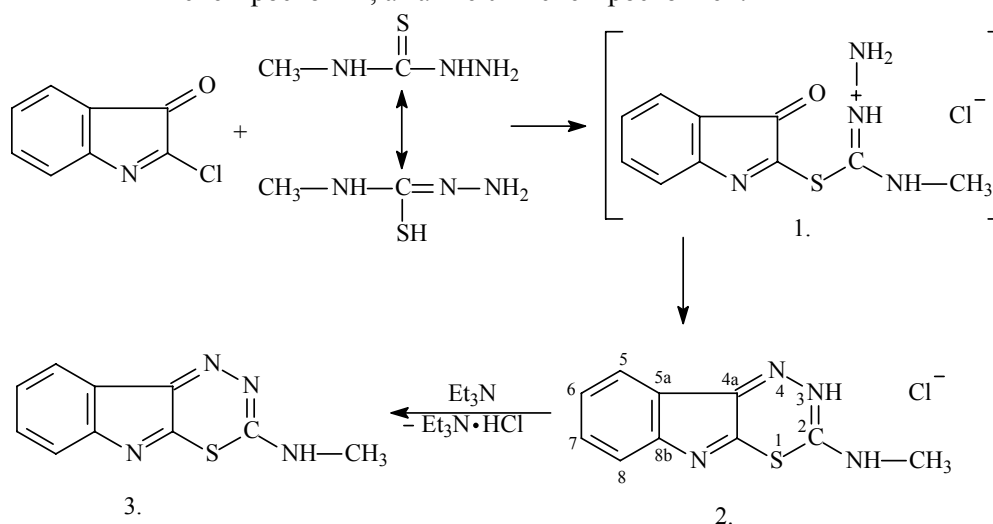
**Сумгаитский Государственный Университет

При взаимодействии изатинхлорида с 4-метилтиосемикарбазидом и дифенилтиокарбазидом (дитизоном), а также путем циклизации 2-(N,N-диэтилтиокарбамоил)-индолин-3-она, полученного в реакции изатинхлорида с N,N-дитиокарбаматом натрия, синтезированы новые конденсированные гетероциклические производные индолина.

Известно, что α -галогенкарбонильные соединения, каковым является изатинхлорид, в реакциях с тиосемикарбазидом могут образовывать производные 2-амино(6Н или 4Н)-1,3,4-тиадиазин, 3-амино-2-имино-тиазолинов и 2-гидразонотиазолов, а также производные пиразола, если процесс образования 1,3,4-тиадиазина сопровождается экстружией атома серы [1-4].

При взаимодействии изатинхлорида с 4-метилтиосемикарбазидом в растворе этанола или ацетонитрила был выделен продукт, который согласно данным ЯМР ^1H спектра, имеет структуру 2-метиламино-1,3,4-тиадиазино[3,2-а]индолин гидрохлорида (2). Мы предполагаем, что соединение (2) образуется путем циклизации дегидратацией промежуточного продукта (1) нуклеофильного замещения подвижного атома хлора в молекуле изатинхлорида.

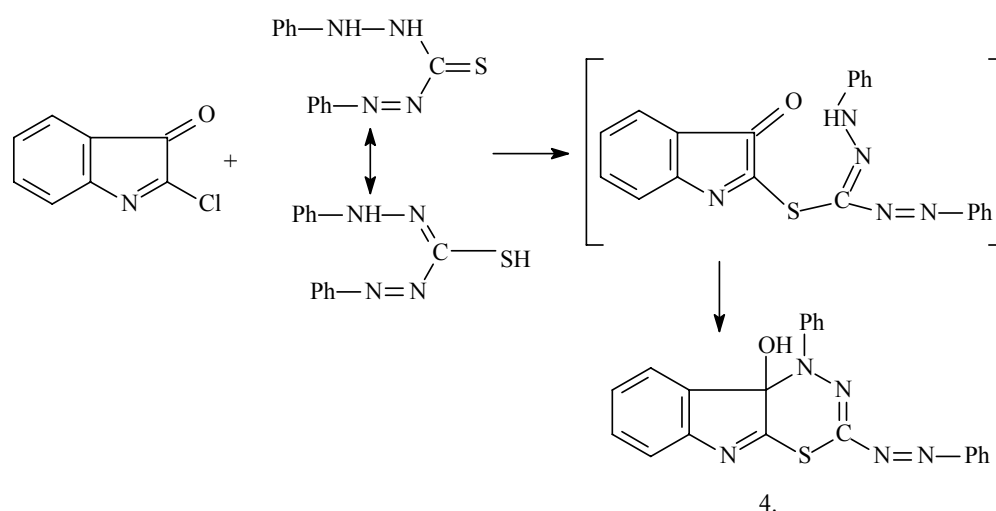
При действии на гидрохлорид (2) триэтиламина происходит депротонирование и образуется свободное основание (3). Структура (2) и (3) доказана методами ИК- и ЯМР ^1H спектроскопии, а также УФ-спектроскопией.



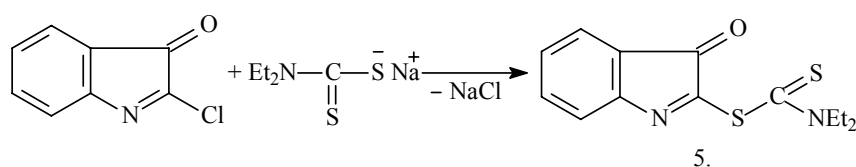
В ИК-спектре соединения (2) наблюдается интенсивная иммониевая полоса при $1670-1680\text{ см}^{-1}$, а также узкая N-H полоса около 3300 см^{-1} и широкая полоса в области 2860 см^{-1} , соответствующая колебаниям группы N^+-H . Депротонирование (2)→(3) приводит к сдвигу иммониевой полосы (1645 см^{-1}), что соответствует колебаниям связи $\text{C}=\text{N}$ и служит хорошим доказательством наличия такой связи в молекуле гетероцикла. В УФ-спектре соединения (2) наблюдается полоса около 315 нм , которую можно отнести к поглощению тиадиазинового кольца.

В реакции изатинхлорида с дифенилтиокарбазидом (дитизином) в этаноле образуется 4а-гидрокси-4-фенил-2-фенилазо-4а-гидро-4Н-1,3,4-тиадиазино[3,2-а]индолин (4).

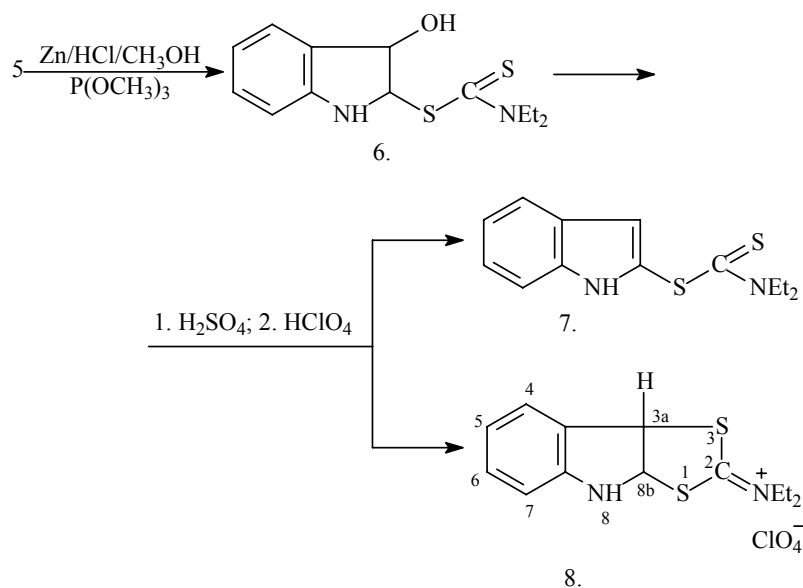
В УФ-спектре гетероцикла (4), кроме упомянутой выше полосы при 315 нм (поглощение тиадиазинового кольца), имеется и полоса при 406 нм , обусловленная $\pi\rightarrow\pi^*$ и $n\rightarrow\pi^*$ переходами в сопряженной системе $\text{Ph}-\text{N}=\text{N}-\text{C}=\text{N}-\text{N}-\text{Ph}$.



С целью получения 2-диалкиламино-1,3-дитиолиевых солей [5] осуществлена реакция изатинхлорида с *N,N*-диэтилдитиокарбаматом натрия и получен 2-(*N,N*-диэтилдитиокарбамоил)-индолин-3-он (5):



Реакция восстановления соединения (5) проводилась в присутствии триметоксифосфина, получаемого взаимодействием хлорида фосфора (III) с метанолом. При таком проведении реакции восстановления создавалась необходимая концентрация хлороводорода (7-8 моль/л) и пассивировались вторичные процессы.



В спектре ЯМР ^1H соединения (6), снятом в CDCl_3 , наблюдаются два уширенных ($\Delta\nu_{1/2} = 4\text{ Гц}$) синглета при 5.5 м.д. ($\text{C}_{(2)}\text{-H}$) и 6.1 м.д. ($\text{C}_{(3)}\text{-H}$). По видимому, протоны $\text{C}_{(2)}\text{-H}$ и $\text{C}_{(3)}\text{-H}$ находятся в транс-конфигурации и прибор не разрешает эти сигналы на две линии из-за низкого значения константы спин-спинового взаимодействия ($^3J = 0,5\text{ Гц}$). В растворе DMCO-d_6 эти сигналы проявляются при 5.3 м.д. ($\Delta\nu_{1/2} = 4\text{ Гц}$, $\text{C}_{(2)}\text{-H}$) и 5.8 м.д. ($\Delta\nu_{1/2} = 8\text{ Гц}$, $\text{C}_{(3)}\text{-H}$). Значительное уширение сигнала $\text{C}_{(3)}\text{-H}$, очевидно обусловлено спин-спиновым взаимодействием с OH -протоном (неразрешенный дублет-дублетов) и подтверждается тем, что после добавления D_2O ширина обоих сигналов уравнивается.

После циклизации соединения (6) в концентрированной серной кислоте и превращения гидросульфата в менее растворимый перхлорат вместо ожидаемого в качестве основного продукта реакции 2-(N,N -диэтилдитиокарбамоил)индола (7) (он получен, но в качестве побочного продукта) был получен перхлорат 2-(N,N -диэтилиммонио)-3а,8б-дигидро-1,3-дителио[3,4-б]индолин (8) (основной продукт реакции). Соединение (7) может образоваться либо путем дегидратации исходного соединения (6), либо в результате раскрытия цикла дителиоля в молекуле соединения (8) вследствие разрыва связи C-S (разрыв связи C-S происходит более легко, чем C-N).

В ЯМР ^1H спектре конденсированного гетероцикла (8) имеются два характерных дублета в области 5.3 м.д. и 6.5 м.д. (характеризуют сигналы вицинальных протонов при C-C -связи, общей для индолинового кольца и конденсированного с ним гетероцикла, 3а-Н и 8б-Н, соответственно). Большие значения константы спин-спинового взаимодействия ($^3J = 7,5\text{ Гц}$) между этими протонами, по-видимому, обусловлены их *цис*-конфигурацией.

Метиленовые протоны обеих этильных групп (7) и (8), а также метильные протоны, являются химически неэквивалентными, что обусловлено геометрией молекулы (8) и заторможенным вращением вокруг тиамидной связи C(S)-NEt_2 в молекуле (7).

Таким образом, при взаимодействии изатинхлорида с 4-метилтиосемикар-

базидом и дифенилтиокарбазидом (дитизоном), а также путем циклизации 2-(*N,N*-диэтилдитиокарбамоил)-индолин-3-она, полученного в реакции изатинхлорида с *N,N*-дитиокарбаматом натрия, синтезированы новые конденсированные гетероциклические производные индолина.

Экспериментальная часть

2-метиламино-1,3,4-гиадиазино [3,2-а] индолинингидрохлорид (2). Смесь 3,31 г (0,02 моль) изатинхлорида и 2,1 г (0,02 моль) 4-метилтиосемикарбазида при перемешивании при 20⁰С растворяют в 25 мл ацетонитрила. После растворения обоих реагентов сразу выпадает осадок. Через сутки растворитель сливают, осадок промывают 15 мл ацетонитрила, затем кипятят 10 минут с 20 мл этанола. После охлаждения осадок отделяют, промывают этанолом и высушивают. Получают 3,23 г (64%) гетероцикла (2). Т.пл. 177⁰С (с разл.).

ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1670-1680 (C=N); 2860(⁺NH), 3300 (NH),

УФ-спектр (метанол, насыщенный раствор, прибор «Specord M-40»), λ_{max} : 315 нм.

Спектр ЯМР ¹H (d₆-DMCO, ГМДС): 3,1(3H, C,CH₃); 7,2-7,35 (2H, д, д, H-6+H-7); 7,5-7,8 (2H, м, H-5+H-8); 8,3 (1H, уш.с, NH); 9,1 (1H,уш.с, NH).

Найдено, %: С 47,61; Н 3,65; N 21,97; S 12,68; Cl 14,04, C₁₀H₉N₄SCl.

Вычислено, %: С 47,52; Н 3,56; N 22,18; S 12,67; Cl 14,06.

Депротонирование (2). К раствору 2,53 г (0,01 моль) гидрохлорида (2) в смеси 20 мл этанола и 1,01 г (0,01 моль) триэтиламина добавляют активированный уголь, фильтруют, фильтрат разбавляют 50 мл воды, нейтрализуют 6 н. HCl до рН=6-7. Выпавший осадок отделяют, промывают водой и высушивают. Выход (3) составляет 1,8 г (83%). Т.пл. 135-136⁰С.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 1645 (C=N), 3330 (NH).

4а-гидрокси-4-фенил-2-фенилазо-4а-гидро-4Н-1,3,4-гиадиазино[3,2-а]-индолинин (4). Смесь 3,31 г (0,02 моль) изатинхлорида и 5,12 г (0,02 моль) дифенилтиокарбазида (дитизона) в 50 мл этанола кипятят 4 часа. Охлаждают, реакцию смесь оставляют в холодильнике на сутки, выпавший желтый осадок отфильтровывают, промывают этанолом и высушивают. Выход соединения (4) составляет 4,54 г (59%). Т.пл.>240⁰С (с разл.). R_f 0,36 (ацетон-гексан, 1:2).

УФ спектр (этанол, с=5,10⁻⁵ моль/л), λ_{max} (lg E): 315 (4,13) нм; 406 (4,13) нм.

Спектр ЯМР ¹H (d₆-DMCO, ГМДС), δ , м.д.: 7,2-7,9 (14 H, м, ароматические протоны); 9,5 (1H, уш.с, OH).

Найдено, %: С 65,49; Н 3,86; N 18,22; S 8,36. C₂₁H₁₅N₅OS.

Вычислено, %: С 65,45; Н 3,9; N 18,18; S 8,31.

2-(*N,N*-диэтилдитиокарбамоил)-индолин-3-он (5). К раствору 3,31 г (0,02 моль) изатинхлорида в 20 мл метанола при перемешивании (магнитная мешалка) при 20⁰С добавляют по каплям в течение 30 минут 3,42 г (0,02 моль) раствора диэтилдитиокарбамата натрия в 15 мл метанола. Перемешивание продолжают в течение 6 часов. На следующий день раствор осветляют активированным углем, выливают в 250 мл воды и насыщают хлоридом натрия, экстрагируют дважды 100 мл эфира. Эфирные вытяжки сушат над MgSO₄ сутки, отделяют осушитель, фильтрат упаривают и остаток перекристаллизовывают из CCl₄. Выход (5) 4,11 г (74%). Т.пл. 127-128⁰С.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, ГМДС): 1,30 (6H, т, ³J=7,5Гц, 2CH₃); 3,8 и 4,0 (4H,

два квартета, $^3J=7,5$ Гц, $2CH_2$); 7,05-7,2 (2H, д,д, H-5+H-6); 7,45-7,65 (2H, д,д, H-4+H-7).

Найдено, %: C 56,14; H 5,09; N 10,09; S 23,09. $C_{13}H_{14}N_2OS_2$.

Вычислено, %: C 56,11; H 5,04; N 10,07; S 23,02.

2-(N,N-диэтилдитиокарбамоил)-3-гидроксииндолин (6). К 30 мл метанола, помещенного в колбу с минимальным объемом свободного пространства, при постоянном перемешивании и охлаждении добавляют 21 г (0,15 моль) PCl_3 , 2,78 г (0,01 моль) соединения (5) и 1,3 г (0,02 моль) цинка. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре 48 часов. Реакционную смесь экстрагируют дважды 60 мл эфиром промывают экстракт водой до нейтральной реакции, сушат над $MgSO_4$. Фильтрат упаривают, растворитель удаляют и получают 1,75 г (62%) соединения (6) в виде масла.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, ГМДС), δ , м.д.: 1,35 (6H, т, $^3J=7$ Гц, $2CH_3$); 3,9 и 4,1 (4H, два квартета, $^3J=7$ Гц, $2CH_2$); 5,5 (1H, с, $C_{(2)}-H$); 6,1 (1H, с, $C_{(3)}-H$); 7,1-7,5 (4H, м, Ar); 9,5 (1H, уш. с, OH); 9,7 (1H, уш.с, NH).

Найдено, %: C 55,36; H 6,42; N 9,96; S 22,64. $C_{13}H_{18}N_2OS_2$.

Вычислено, %: C 55,32; H 6,38; N 9,93; S 22,7.

2-(N,N-диэтилдитиокарбамоил)индол (7) и перхлорат 2-(N,N-диэтилимонио)-3a,8b-дигидро-1,3-дителиоло[3,4-b]индолин (8). Нагревают 2,82 г (0,01 моль) соединения (6) и 15 мл концентрированной H_2SO_4 при $60-65^\circ C$ в течение 1,5 часов, добавляют 15 мл 75% $HClO_4$ (хлорная кислота) и затем реакционную смесь выливают на 100 г льда. Осадок отделяют, промывают водой и высушивают. Полученный осадок кипятят 10 минут в 50 мл этилацетата, горячий раствор фильтруют и осадок снова кипятят в 50 мл хлороформа, горячий раствор фильтруют. Получают кристаллы перхлората (8) с выходом 2,4 г (66%). Т.пл. $170^\circ C$ (разл.).

Спектр ЯМР 1H (d_6 -ацетон, ГМДС), δ , м.д.: 1,3 (6H, д,т, $2CH_3$); 4,1 (4H, д, к, $2CH_2$); 5,3 (1H, д, $^3J=7,5$ Гц, 3a-H); 6,5 (1H, д, $^3J=7,5$ Гц, 8b-H); 7,2 (2H, т, H-5+H-6); 7,5-7,7 (2H, д, д, H-4+H-7); 8,5 (1H, уш.с, NH).

Найдено, %: C 42,74; H 4,68; N 7,72; S 17,62; Cl 9,78. $C_{13}H_{17}N_2O_4S_2Cl$.

Вычислено, %: C 42,8; H 4,66; N 7,68; S 17,56; Cl 9,74.

Фильтраты растворов этилацетата и хлороформа объединяют и упаривают в вакууме. Получают соединение (7) с выходом 0,47 г (18%). Т.пл. $155-156^\circ C$.

Спектр ЯМР 1H (d_6 -ацетон, ГМДС), δ , м.д.: 1,1-1,4 (6H, д,т, $2CH_3$); 3,75 (2H, к, CH_2); 4,2 (2H, к, CH_2); 7,1-7,6 (5H, м, H-3+H-4+H-5+H-6+H-7); 8,0 (1H, уш. с, NH).

Найдено, %: C 59,12; H 6,09; N 10,57; S 24,27. $C_{13}H_{16}N_2S_2$.

Вычислено, %: C 59,09; H 6,06; N 10,61; S 24,24.

ЛИТЕРАТУРА

1. Campaigne E., Selby T.P. Fluazoles and thiadiazines, The condensation of ethyl-4-chloroacetoacetate with thiosemicarbazide (1) // J. Heterocyclic Chem., 1978, v. 15, p. 401-411.
2. Постовский И.Я., Новикова А.П., Чечумна Л.А., Сидорова Л.П.. Синтез 2-амино-1,3,4-тиадиазинов, содержащих в положении 5 остатки многоатомных фенолов // ХГС, 1976, № 8, с. 1051-1055.
3. Bose P.K., Nandi B.K.. Thiadiazines VI // J. Ind. Chem. Soc., 1930, №7, p. 733-739 (C.A., 1931, v. 25, p. 1532)

4. Beyer H., Wolter G. Uber thiazole, XIX // Chem. Ber., 1956, Bd.89, №7, s. 1652-1658.
5. Pretsch E., Clerc Th., Seible J., Simon W. // Tables of Spectral Data for Structure Determinations of Organic Compounds, 2 nd ed., Berlin: Springer Verlag, 1989.

İZATİNXLORİDİN TİON BİRLƏŞMƏLƏRİ İLƏ REAKSİYASI

**A.M.MƏHƏRRƏMOV, S.Q.ƏLİYEV, A.B.ƏSKƏROV,
N.D.SADIXOVA, M.Ə.ALLAHVERDİYEV**

XÜLASƏ

İzatinxloridin 4-metiltiosemikarbazid, difeniltiokarbazid ilə və həmçinin 2-(*N,N*-dietilditiokarbamoil)-indolin-3-onun tsiklləşməsindən indolinin yeni kondensləşmiş heterotsiklik törəmələri sintez edilmişdir.

REACTION OF ISOTHINCHLORIDE WITH THION COMPOUNDS

**A.M.MAHARRAMOV, S.G.ALIYEV, A.B.ASKEROV
N.D.SADIKHOVA, M.A.ALLAKHVERDIYEV**

SUMMARY

By interaction of isothinchloride with 4-methylthiosemicarbazide and diphenylthiocarbamide (dithizone), and also by the way of cyclization 2-(*N,N*-diethylthiocarbamoyl)-indoline-3-ions, reseived by reaction isothinchloride with *N,N*-dithiocarbamate natrium, synthesized new condensed heterocyclic derivative indolines.