ISSN 2078-5615. Вісник Львівського університету. Серія хімічна. 2016. Випуск 57. Ч. 2. С. 286–320
Visnyk of the Lviv University. Series Chemistry. 2016. Issue 57. Pt. 2. P. 286–320

УДК 547.22 + 547.491.4 + 547.496.3 + 547.78 + 547.8

СИНТЕЗ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ АЛІФАТИЧНИХ ГАЛОГЕНОІЗОТІОЦІАНАТІВ

В. Карп'як, М. Обушак, Р. Литвин, О. Лесюк

Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: vvkarpyak@gmail.com

Систематизовано методи одержання та реакції аліфатичних ізотіоціанатів, які містять атоми галогенів в α-, β-, γ- та δ-положеннях, а також ди- і полігалогеноізотіоціанатів. Проаналізовано реакційну здатність різних типів ізотіоціанатів з широким колом реагентів. Продемонстровано способи перетворень галогеновмісних ізотіоціанатів, їхнє використання у синтезі поліфункційних органічних сполук та гетероциклів.

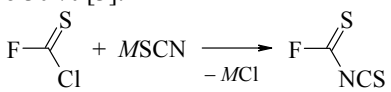
Ключові слова: α-, β-, γ- та δ-галогеновмісні аліфатичні ізотіоціанати, ди- і полігалогеноізотіоціанати, синтез, реакційна здатність, циклізація, гетероцикли.

Ізотіоціанати є частиною важливого класу органічних сполук – аленів. Завдяки наявності у складі реакційноздатного гетероаленового фрагмента N=C=S ізотіоціанати широко використовують в органічному синтезі, зокрема, для одержання гетероциклів [1]. Існують різні типи ізотіоціанатів, які можна класифікувати як за місцем розташування ізотіоціанатної групи (аліфатичні, ароматичні, гетероциклічні ізотіоціанати), так і за наявністю в їхньому складі інших функціональних груп, атомів галогенів тощо. Усі ці чинники позначаються на реакційній здатності ізотіоціанатів, а отже, і на синтетичних можливостях їхнього використання. У цьому сенсі підвищений інтерес становлять галогеновмісні аліфатичні ізотіоціанати, особливістю яких є наявність у них декількох реакційних центрів, що дає змогу проводити послідовні перетворення, які включають стадії приєднання та заміщення.

1. α-ГАЛОГЕНОІЗОТІОЦІАНАТИ

1.1. Синтез α-галогеноізотіоціанатів

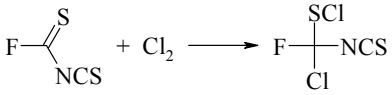
Фторотіокарбонілізотіоціанат одержано під час взаємодії фторохлоротіокарбонілу з арґентум тіоціанатом (–25 °C, мольне співвідношення реагентів – 1:1,15) з виходом 50–60 % [2]. У разі застосування в цій реакції калій і амоній тіоціанату взаємодія відбувалася лише за температури 20–40 °C, а вихід продукту становив близько 30 % [3]:



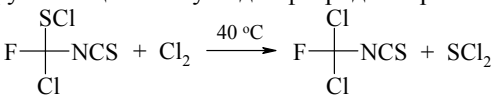
M = Ag, K, NH_4

© Карп'як В., Обушак М., Литвин Р., Лесюк О., 2016

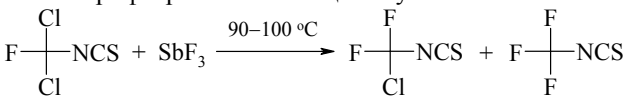
Одержана сполука стабільна лише за низьких температур; уже за кімнатної температури вона змінює забарвлення і розкладається. Під час дії на неї еквімолярної кількості хлору (–78 °С) відбувається реакція приєднання й утворюється з кількісним виходом фторохлороізотіоціанатометансульфеніл-хлорид [2, 3]:



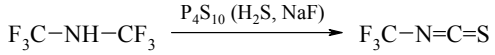
Подальше хлорування цієї сполуки дає фтородихлорометилізотіоціанат [3]:



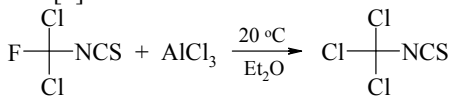
Фторування фтородихлорометилізотіоціанату за допомогою стибій(III) фториду в середовищі тетраметиленсульфону веде до утворення дифторохлорометил- і трифторометилізотіоціанату:



Взаємодія ди(трифторометил)аміну з P_4S_{10} чи з H_2S за наявності натрій фториду веде до утворення трифторометилізотіоціанату [4]:

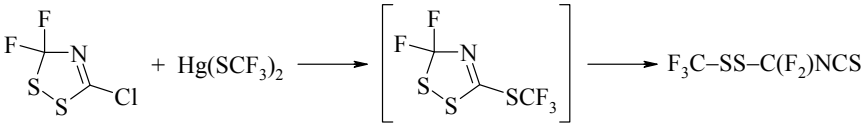


Дією алюміній хлориду на фтородихлорометилізотіоціанат одержано трихлорометилізотіоціанат [3]:

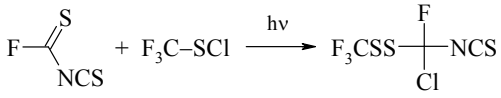


43 %

Під час взаємодії 5,5-дифторо-3-хлоро-3*H*-l,2,4-дитіазолу з $Hg(SCF_3)_2$ атом хлору спочатку заміщується на SCF_3, після чого кільце розмикається й утворюється трифторометил(дифтороізотіоціанатометил)дисульфан:

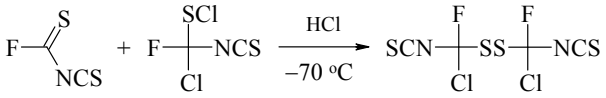


Унаслідок опромінення суміші фторотіокарбонілізотіоціанату і $F_3C–SCl$ отримано трифторометил(фторохлороізотіоціанатометил)дисульфан:

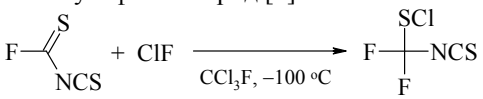


43 %

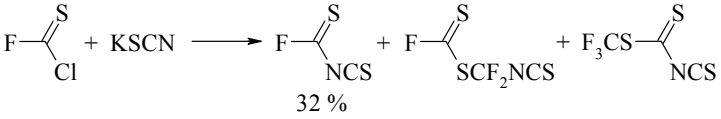
Взаємодія фторотіокарбонілізотіоціанату з фторохлороізотіоціанатометансульфенілхлоридом за наявності каталітичної кількості HCl привела до утворення біс-(фторохлороізотіоціанатометил)дисульфану:



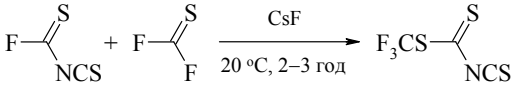
Фторотіокарбонілізотіоціанат приєднує ClF, утворюючи дифтороізотіоціанатометансульфенілхлорид [5]:



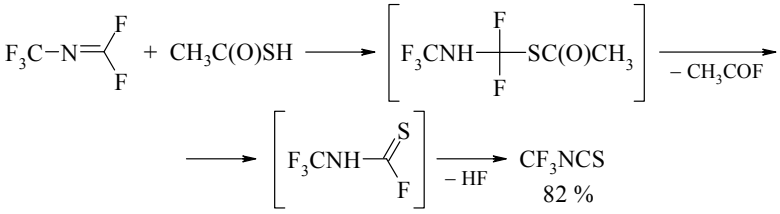
Під час дії на фторотіокарбонілхлорид калій тіоціанату (–25 °С, 16 год) основним продуктом реакції є фторотіокарбонілізотіоціанат, крім того, виділено невелику кількість (дифтороізотіоціанатометил)фтородитіоформіату і трифторометилізотіоціанатодитіоформіату з сумарним виходом 1,0–1,5 %:



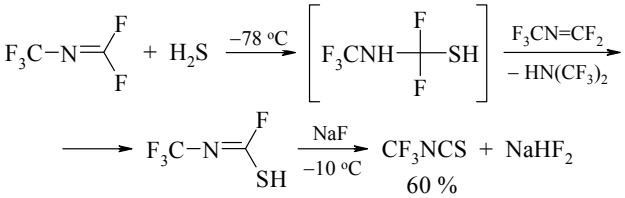
Останню сполуку додатково одержано взаємодією фторотіокарбонілізотіоціанату з дифторотіокарбонілом за наявності каталітичної кількості цезій фториду з виходом 28 %:



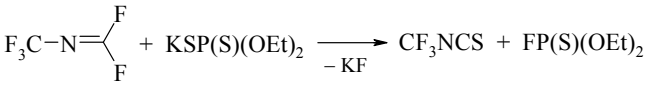
Трифторометилізотіоціанат одержано під час взаємодії перфторо-2-азапропену з тіооцтовою кислотою [6]:



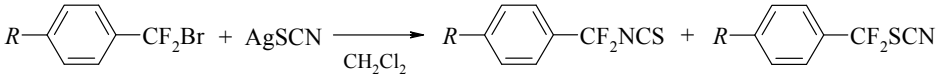
Перфторо-2-азапропен повільно реагує з сірководнем, утворюючи нестійкий адукт, який під час обробки натрій фторидом перетворюється в трифторометилізотіоціанат [7]:



У разі взаємодії перфторо-2-азапропену з O,O-діетилдитіофосфатом калію трифторометилізотіоціанат одержано з виходом 46 % [8]:

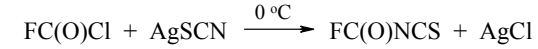


Під час дії арґентум тіоціанату на 4-заміщені бромодифторометилбензени утворюються сумірні кількості дифтороізотіоціанатометил- і дифторотіоціанатометилбензенів [9]:

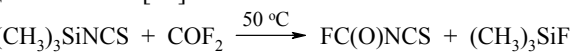


R = H, Cl, *t*-Bu

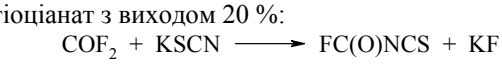
Фторокарбонілізотіоціанат синтезовано під час взаємодії арґентум тіоціанату з фторокарбонілхлоридом [10]:



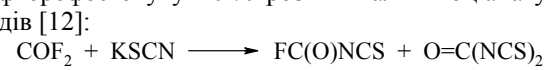
Його одержано з кількісним виходом під час дії триметилсилілізотіоціанату на карбонілдифторид в автоклаві [11]:



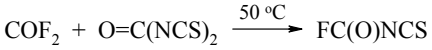
Пропускання COF_2 у розплав суміші калій і натрій тіоціанату (140 °C) дало фторокарбонілізотіоціанат з виходом 20 %:



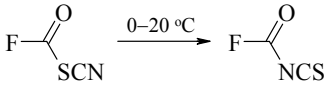
Поряд із карбонілдіізотіоціанатом фторокарбонілізотіоціанат утворювався під час пропускання фторофосгену у 20 % розчин калій тіоціанату в розплаві суміші літій і калій хлоридів [12]:



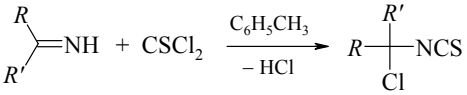
Тривале нагрівання карбонілдифториду і карбонілдіізотіоціанату в автоклаві також дає фторокарбонілізотіоціанат:



Повідомлено також, що нестійкий фторокарбонілтіоціанат самочинно ізомеризується впродовж 48 год у термодинамічно стабільніший фторокарбонілізотіоціанат, що підтверджено за допомогою спектроскопії ЯМР ^{19}F [13, 14]:

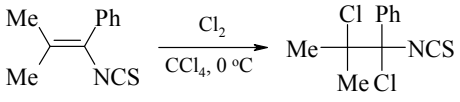


α-Хлороалкілізотіоціанати одержано під час взаємодії кетімінів, які не містять у β-положенні атомів гідрогену, з тіофосгеном [15]:



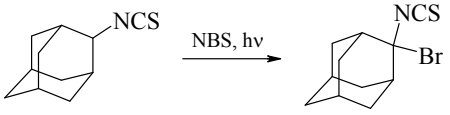
R = *t*-Bu; R' = *t*-Bu, Ph;
R = *R′* = Ph, 1-$C_{10}H_7$

α-Алкенілізотіоціанати, які не містять атомів гідрогену біля C=C-зв'язку, легко приєднують хлор, утворюючи α-хлороалкілізотіоціанати [16]:



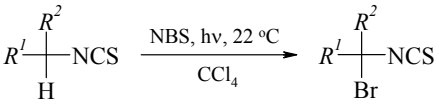
75 %

2-Адамантилізотіоціанат реагує з N-бромосукцинімідом в умовах фотохімічної реакції, утворюючи 2-бромо-2-адамантилізотіоціанат [17]:



90 %

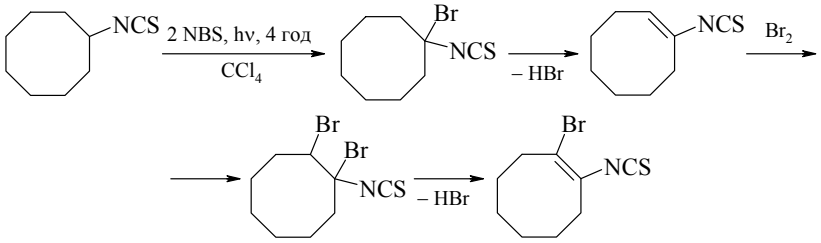
Вторинні ізотіоціанати >CH–NCS і первинні ізотіоціанати R–CH_2–NCS, які містять активувальну групу R, реагують з N-бромосукцинімідом, утворюючи α-бромоізотіоціанати з високими виходами [18]:



80–100 %

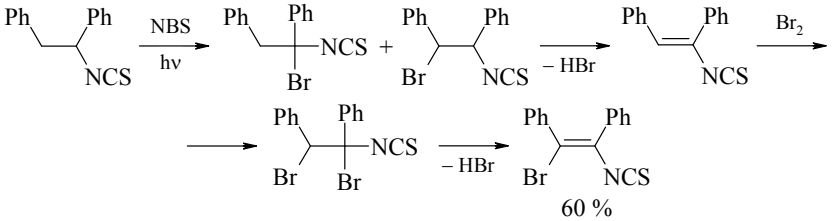
R^1 = H, R^2 = Ph, CO_2Et
$R^1 = R^2$ = Me
$R^1 + R^2 = (CH_2)_5$
R^1 = *t*-Bu, R^2 = Ph
R^1 = *i*-Pr, $R^2 = CO_2Me$

За наявності у вихідному ізотіоціанаті β-атома гідрогену деякі з утворених α-бромоізотіоціанатів спонтанно елімінують HBr, а утворені α,β-ненасичені ізотіоціанати знову зазнають бромування і дають нові продукти. Наприклад, із циклооктилізотіоціанату отримано 2-бромо-1-циклооктенілізотіоціанат:



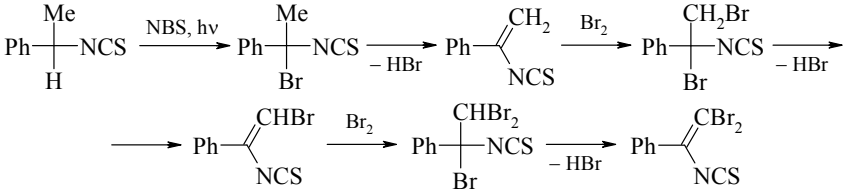
78 %

Кінцевим продуктом бромування (1,2-дифенілетил)ізотіоціанату є (2-бромо-1,2-дифенілетеніл)ізотіоціанат:



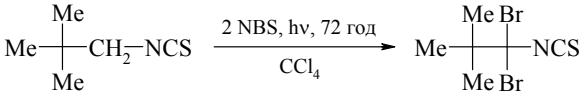
60 %

Бромування (1-фенілетил)ізотіоціанату також відбувається через низку стадій, а кінцевою сполукою, на думку авторів, є (2,2-дибромо-1-фенілетеніл)ізотіоціанат:



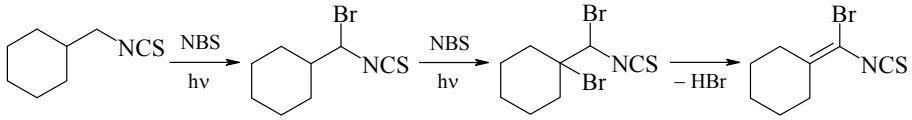
У разі бромування дифенілметилізотіоціанату замість очікуваного продукту ідентифіковано бензофенон. Автори повідомляють також, що спроби використання N-хлоросукциніміду та N-йодосукциніміду замість N-бромосукциніміду виявилися невдалими.

Бромування первинних ізотіоціанатів в α-положення до ізотіоціанатної групи відбувається повільніше, ніж вторинних. Зокрема, ізобутилізотіоціанат реагує з N-бромосукцинімідом повільно і неоднозначно, а 2,2-диметилпропілізотіоціанат з двома молями N-бромосукциніміду за аналогічних умов утворює стабільний 1,1-дибромо-2,2-диметилпропілізотіоціанат:

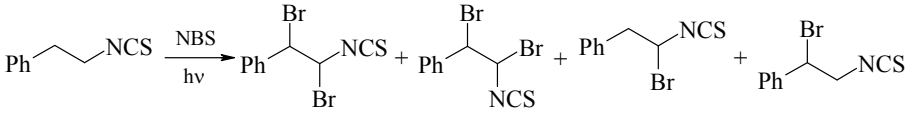


69 %

(Циклогексилметил)ізотіоціанат також повільно реагує з двома молями N-бромосукциніміду, утворюючи, за спектральними даними, ненасичений α-бромоізотіоціанат:



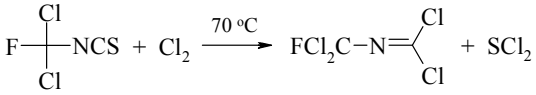
Дещо швидше відбувається реакція (2-фенілетил)ізотіоціанату з одним молем N-бромосукциніміду, проте в цьому випадку утворюється суміш моно- і дизаміщених продуктів:



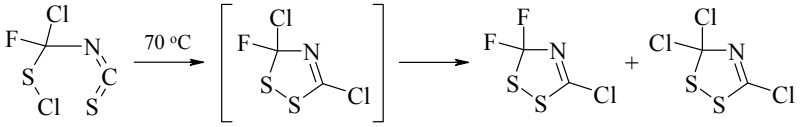
На відміну від активувального впливу α-фенільної чи α-етоксикарбонільної групи на процес бромування первинного ізотіоціанату, нітрильна та вінільна групи цієї реакції не активують. Метилізотіоціанат також не вступає в реакцію з N-бромосукцинімідом.

1.2. Реакції α-галогеноізотіоціанатів

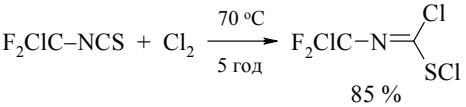
Фтородихлорометилізотіоціанат під час хлорування за температури 70 °С утворює фтородихлорометилізоціаніддихлорид і SCl_2 [3]:



Нагрівання фторохлороізотіоціанатометансульфенілхлориду впродовж 6–8 год веде до його циклізації: спочатку утворюється нестабільний 5-фторо-3,5-дихлоро-3*H*-l,2,4-дитіазол, який за умов реакції зазнає диспропорціонування, перетворюючись у 5,5-дифторо-3-хлоро- і 3,5,5-трихлоро-3*H*-l,2,4-дитіазол:

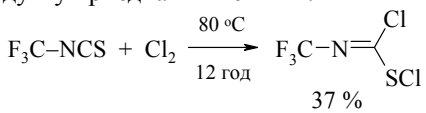


Дифторохлорометилізотіоціанат приєднує молекулу хлору до зв'язку C=S, утворюючи дифторохлорометиліміно-хлорометансульфенілхлорид:



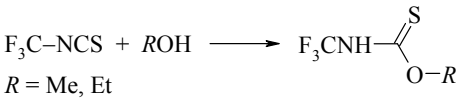
85 %

Аналогічно хлорування трифторометилізотіоціанату дає трифторометилімінохлорометансульфенілхлорид, проте, незважаючи на жорсткіші умови реакції, вихід продукту приєднання менший:



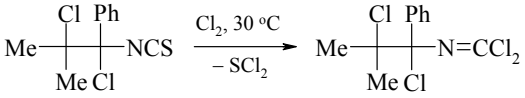
37 %

На відміну від трифторометилізоціанату, трифторометилізотіоціанат не взаємодіє з карбоновими кислотами і HCN, однак реагує зі спиртами, утворюючи тіокарбамати [6]:



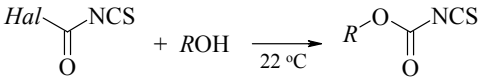
R = Me, Et

Під час хлорування α-хлороалкілізотіоціанатів надлишком хлору утворюються дихлороангідриди N-алкіліміновугільної кислоти [16]:



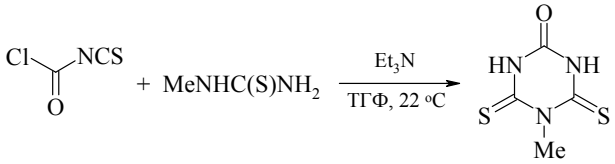
67 %

Карбонілхлорид(бромід)ізотіоціанат легко реагує зі спиртами в інертному розчиннику, заміщуючи галоген і утворюючи відповідні алкоксикарбонілізотіоціанати [19]:



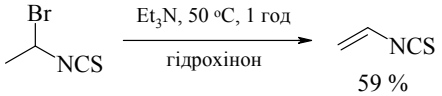
Hal = Cl, *R* = Et (50 %)
Hal = Br, *R* = *t*-Bu (64 %)

Взаємодія карбонілхлоридізотіоціанату з 1-метилтіосечовиною дає 3,4,5,6-тетрагідро-5-метил-4,6-дитіоксо-1,3,5-триазин-2(1*H*)-он:



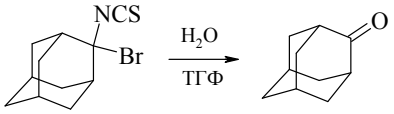
69 %

1-Бромоетилізотіоціанат використано як вихідну сполуку для одержання вінілізотіоціанату [20]:

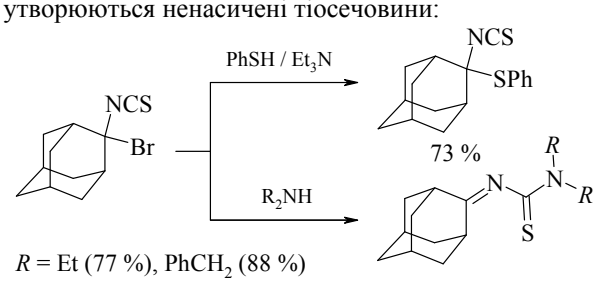


59 %

2-Бромо-2-адамантилізотіоціанат – стійка сполука і не змінюється під час тривалого кип'ятіння з триетиламіном у середовищі тетрахлорометану [17]. У киплячій суміші вода–тетрагідрофуран він повільно гідролізує до адамантанону:

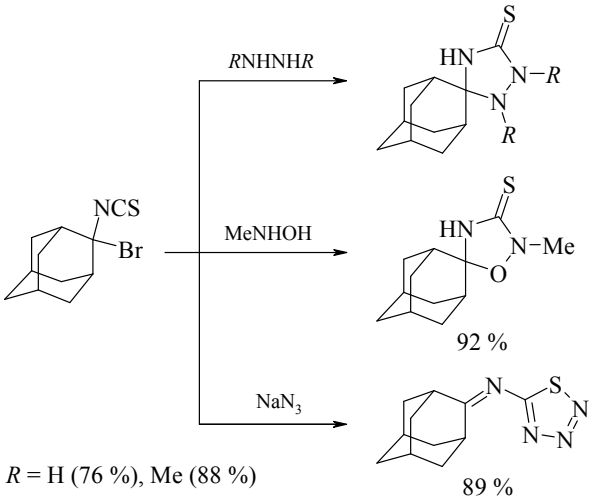


З тіофенолят-аніоном відбувається реакція заміщення, а з діетил- та дибензиламіном утворюються ненасичені тіосечовини:



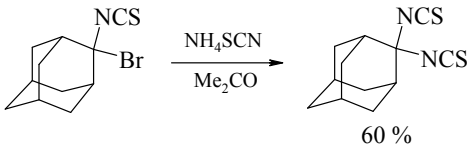
R = Et (77 %), $PhCH_2$ (88 %)

Біфункціональні нуклеофіли з 2-бромо-2-адамантилізотіоціанатом реагують за участю обох електрофільних центрів ізотіоціанату. Наприклад, унаслідок взаємодії гідразингідрату та 1,2-диметилгідразину утворюються спіротриазолідинтіони. У реакції з N-метилгідроксиламіном утворюється заміщений оксадіазолідинтіон, а з натрій азидом – тіатриазол:

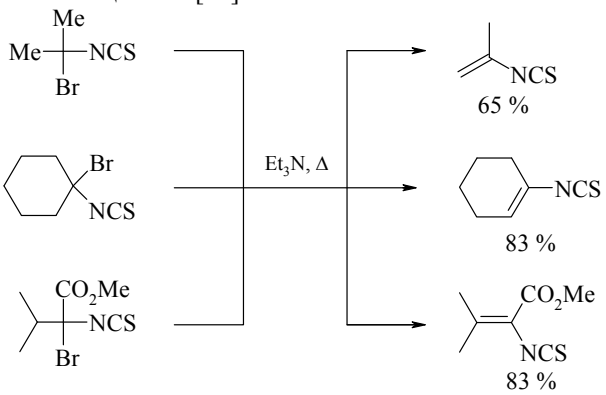


R = H (76 %), Me (88 %)

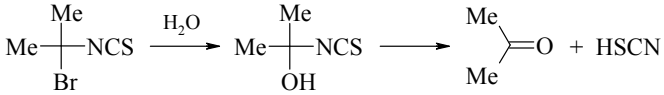
Під час взаємодії 2-бромо-2-адамантилізотіоціанату з амоній тіоціанатом утворюється гемінальний діізотіоціанат – один із небагатьох представників цього класу сполук:



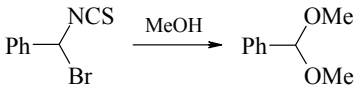
α-Бромоізотіоціанати, які містять атом гідрогену в β-положенні, легко відщеплюють HBr за умов нагрівання або під час дії основ, утворюючи важкодоступні вінілізотіоціанати [21]:



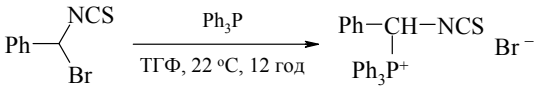
Гідроліз α-бромоізотіоціанатів веде до утворення карбонільних сполук, наприклад:



За даними спектроскопії ЯМР ^{1}H під час дії метанолу на (1-бромо-1-феніл)метилізотіоціанат утворюється диметилацеталь бензальдегіду:

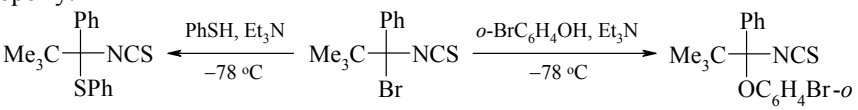


З трифенілфосфіном (1-бромо-1-феніл)метилізотіоціанат реагує, утворюючи фосфонієву сіль:



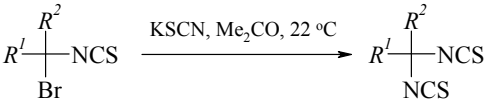
78 %

Феноли і тіофеноли також реагують з α-бромоізотіоціанатами, заміщуючи атом брому:



90 % 86 %

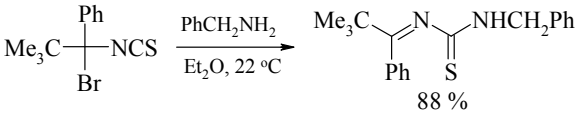
Дія калій роданіду на α-бромоізотіоціанати веде до утворення гемінальних діізотіоціанатів:



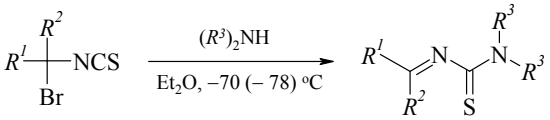
57–94 %

$R^1 = R^2 = Me$
$R^1 + R^2 = (CH_2)_5$
$R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = Ph$
$R^1 = i\text{-Pr}$, $R^2 = CO_2Me$

Аміни взаємодіють з α-бромоізотіоціанатами за механізмом приєднання–відщеплення, утворюючи алкілідентіосечовини:



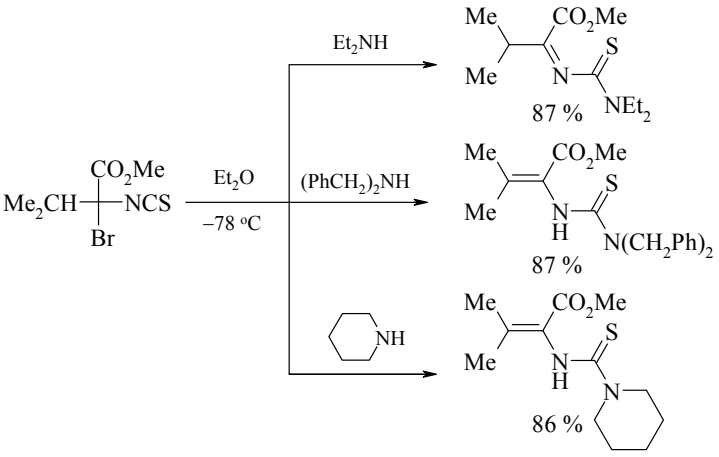
88 %



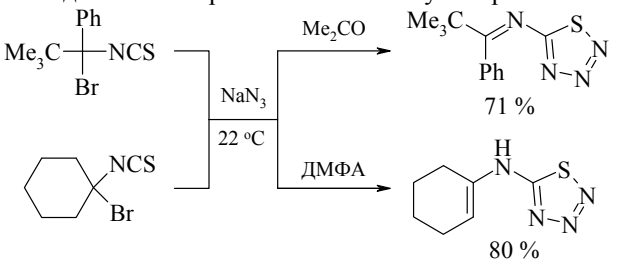
83–94 %

$R^1 = R^2 = R^3 = Me$
$R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = Et$
$R^1 = Ph$, $R^2 = t\text{-Bu}$, $(R^3)_2 = (CH_2)_5$
$R^1 = H$, $R^2 = Ph$, $R^3 = PhCH_2$, Et, $(CH_2)_5$
$R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = Br$, $R^3 = PhCH_2$

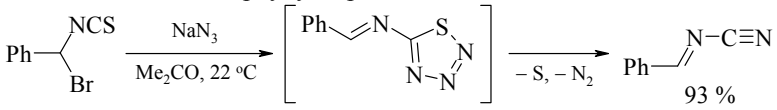
У разі наявності в α-положенні бромоізотіоціанату метоксикарбонільної та ізопропільної груп у реакціях з амінами утворюються як алкілідентіосечовини, так і ізомерні до них продукти з C=C-зв'язком:



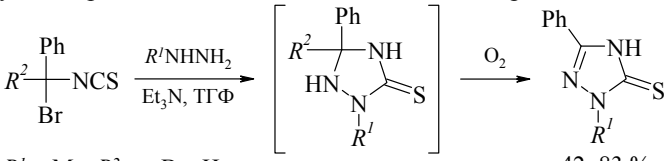
З натрій азидом відбувається реакція замикання циклу, унаслідок чого утворюються 5-алкіліденамінотіатриазоли або їхні таутомери:



У випадку (1-бромо-1-феніл)метилізотіоціанату за умов реакції проміжний тіатриазол відщеплює азот і сірку, утворюючи бензиліденціанамід:

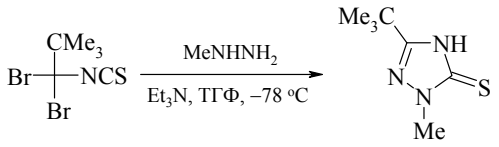


З біфункційними нуклеофілами α-бромоізотіоціанати реагують за участю обох електрофільних центрів за типом приєднання і заміщення, утворюючи гетероцикли. Наприклад, із метил- і бензилгідразином вони утворюють нестійкі 1,2,4-триазолідин-3-тіони, які в умовах реакції легко окиснюються до 1,2,4-триазолін-3-тіонів:



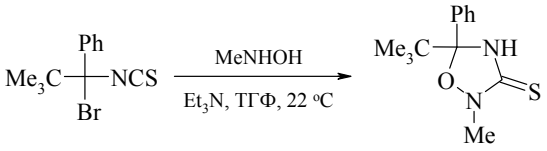
R^1 = Me, R^2 = *t*-Bu, H
R^1 = $PhCH_2$, R^2 = *t*-Bu

У разі використання (1,1-дибромо-2,2-диметил)пропілізотіоціанату утворення триазолін-3-тіону відбувається завдяки дегідробромуванню під дією основи:



81 %

З N-монозаміщеними гідроксиламінами α-бромоізотіоціанати реагують, утворюючи 1,2,4-оксадіазолідин-3-тіони:

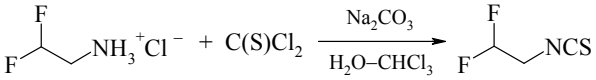


76 %

2. β-ГАЛОГЕНОІЗОТІОЦІАНАТИ

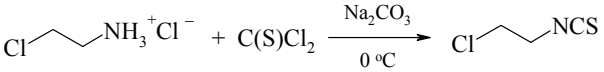
2.1. Синтез β-галогеноізотіоціанатів

2,2-Дифтороетилізотіоціанат отримано внаслідок взаємодії солянокислого 2,2-дифтороетиламіну з тіофосгеном [22]:

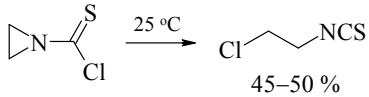


52 %

2-Хлороетилізотіоціанат одержано з майже кількісним виходом під час взаємодії гідрохлориду 2-хлороетиламіну з тіофосгеном у середовищі вода–хлороформ [23]:

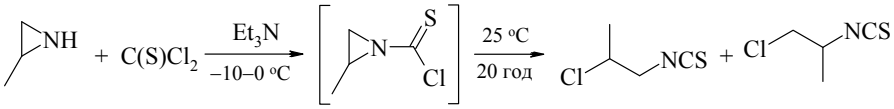


Ізомеризація 1-азиридинотіокарбонілхлориду за кімнатної температури упродовж кількох годин веде до 2-хлороетилізотіоціанату [24, 25]:

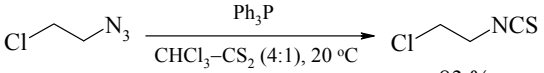


45–50 %

За аналогічних умов 1-(2-метилазиридино)тіокарбонілхлорид дає суміш 2-хлоропропіл- і (1-метил-2-хлороетил)ізотіоціанату, співвідношення яких за даними ЯМР становило 85 і 15 %:

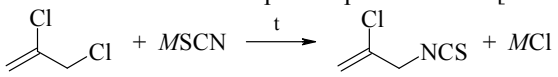


2-Хлороетилізотіоціанат одержано з високим виходом за тандемною реакцією Штаудінгера/аза-Віттіга, виходячи з 2-хлороетилазиду [26]:



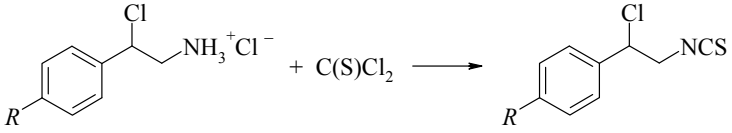
83 %

2-Хлороалілізотіоціанат синтезовано під час взаємодії 2,3-дихлоро-1-пропену з тіоціанатами лужних металів та амонію в різних розчинниках [27–29]:



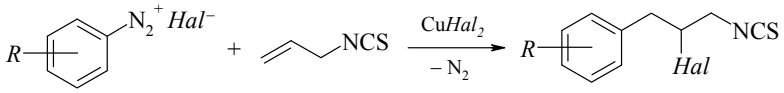
M = Na, K, NH_4

2-Феніл-2-хлороетилізотіоціанат і ряд 2-(4-R-феніл)-2-хлороетилізотіоціанатів одержано під час взаємодії відповідного 2-арил-2-хлороетиламонійхлориду з тіофосгеном у середовищі вода–хлороформ [30, 31] або вода–дихлорометан [32] за наявності лугу. У випадку отримання 2-(4-метоксифеніл)-2-хлороетилізотіоціанату реакція відбувалася в середовищі діетилового етеру за наявності N-етилдіізопропіламіну за температури 0 °C [33]:



R = H, Me, Cl, NO_2, OMe

Алілізотіоціанат широко досліджували в реакціях за участю ізотіоціанатної групи, унаслідок чого одержано велику кількість похідних тіосечовини, а також гетероциклічних сполук. Він також є вихідною сполукою для одержання галогеновмісних ізотіоціанатів. Недавно також з'ясовано, що алілізотіоціанат реагує з хлоридами та бромідами арендіазонію в умовах реакції Меєрвейна, утворюючи 3-арил-2-хлоро(бромо)пропілізотіоціанати [34–41]:



Hal = Cl, R = H, 4-Me, 3-CF_3, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 3,4-Cl_2, 2-Br, 4-Br, 3-NO_2, 4-NO_2;

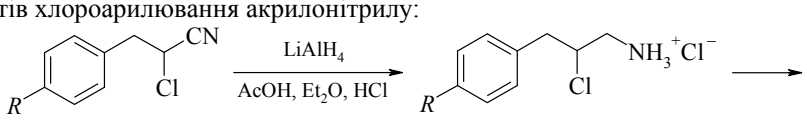
Hal = Br, R = H, 2-Cl

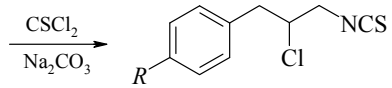
Реакцію проводили у підкисленому водно-ацетоновому середовищі, використовуючи деякий надлишок алілізотіоціанату (10–15 %). Необхідність кислого середовища (pH 1–2) зумовлена чутливістю цього субстрату до реагентів основного характеру. Каталізатором реакції був купрум(II) хлорид чи бромід.

З хлоридами арендіазонію, які містять у ядрах атоми галогену або нітрогрупу, реакція відбувається ліпше: 3-арил-2-хлоропропілізотіоціанати одержано з виходами до 52 %.

Зазначимо, що в реакції з хлоридами арендіазонію алілізотіоціанат, порівняно з іншими алільними субстратами, виявляє високу активність. Це з'ясовано під час дослідження відносної реакційної здатності низки алільних сполук у реакції хлорарилювання за допомогою методу конкуруючих реакцій [42].

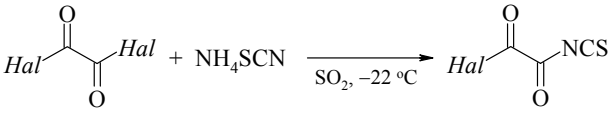
3-(4-X-Феніл)-2-хлоропропілізотіоціанати отримано з використанням традиційного підходу в синтезі ізотіоціанатів – взаємодії амінів з тіофосгеном [43]. Вихідні аміни синтезовано відновленням 3-(4-X-феніл)-2-хлоропропанонітрилів – продуктів хлороарилювання акрилонітрилу:





R = H, Me, OMe, Br, NO_2

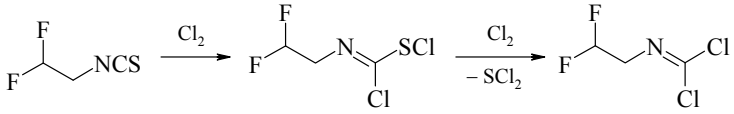
Нестійкі за кімнатної температури оксалілхлорид- і оксалілбромідізотіоціанат утворюються під час дії на оксалілхлорид(бромід) еквімолярної кількості амоній тіоціанату в рідкому SO_2 [19]:



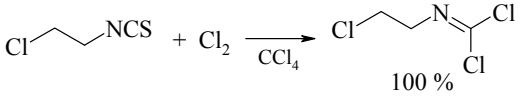
Hal = Cl (93 %), Br (90 %)

2.2. Реакції β-галогеноізотіоціанатів

Унаслідок хлорування 2,2-дифтороетилізотіоціанату отримано 2,2-дифтороетилізоціаніддихлорид [22]:

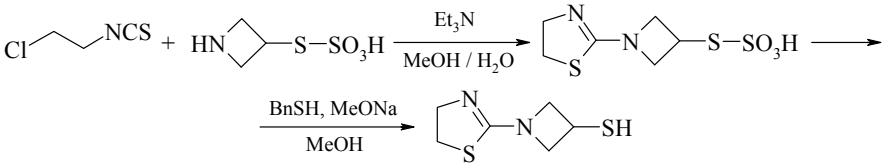


Хлорування 2-хлороетилізотіоціанату дало 2-хлороетилізоціаніддихлорид [23]:

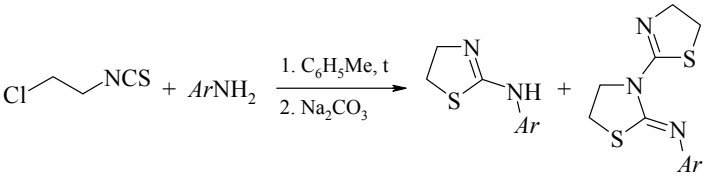


100 %

2-Хлороетилізотіоціанат використано для одержання 3-меркапто-1-(1,3-тіазолін-2-іл)азетидину [44]:



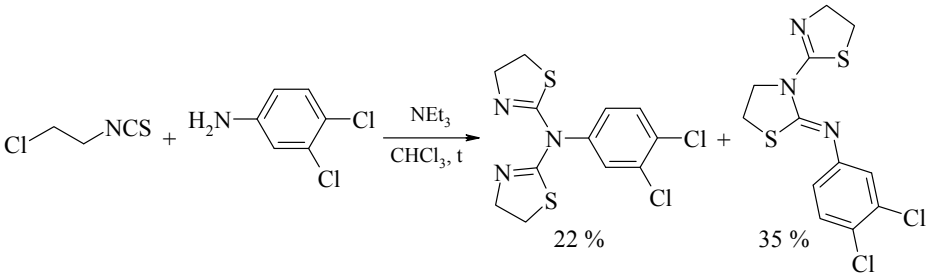
2-Хлороетилізотіоціанат досліджували в реакції з первинними ароматичними амінами, яку проводили під час нагрівання в середовищі толуену [45]:



Ar = 4-MeC_6H_4, 3-BrC_6H_4, 3,4-$Cl_2C_6H_3$, 2-піридил, 3-піридил

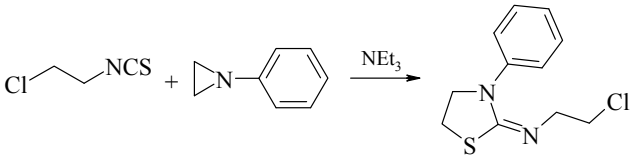
Результат реакції залежить від природи замісника в ароматичному ядрі аміну. За наявності електронодонорного замісника 2-хлороетилізотіоціанат і амін реагують переважно у співвідношенні 1:1, а за наявності електроноакцепторних груп – у співвідношенні 2:1.

Під час взаємодії 2-хлороетилізотіоціанату з 3,4-дихлороаніліном за наявності триетиламіну утворюються такі адукти:

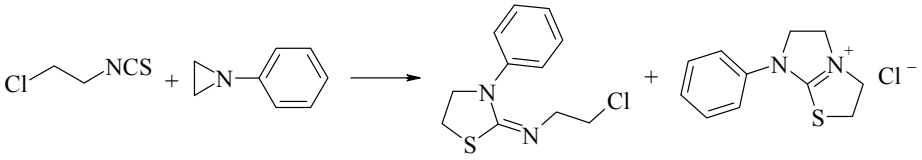


Взаємодія 2-хлороетилізотіоціанату з 2-(3,4-дихлорофеніл)аміно-2-тіазоліном і подальша дія основи (натрій карбонату чи триетиламіну) дала аналогічну суміш продуктів у приблизно такому ж співвідношенні.

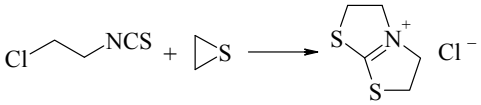
Своєрідно відбувається взаємодія тричленних гетероциклів з 2-хлороетилізотіоціанатом: за наявності триетиламіну N-фенілетиленімін за кімнатної температури вступає з ним у реакцію по зв'язку C=S, утворюючи 2-(2-хлороетил)іміно-3-феніл-1,3-тіазолідин [46]:



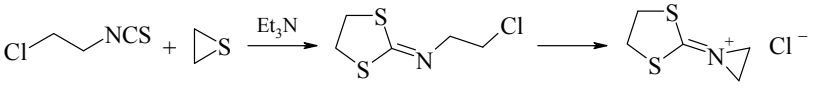
Без триетиламіну під час взаємодії N-фенілетиленіміну з 2-хлороетилізотіоціанатом утворюється суміш 2-(2-хлороетил)іміно-3-феніл-1,3-тіазолідину та біциклічної сполуки:



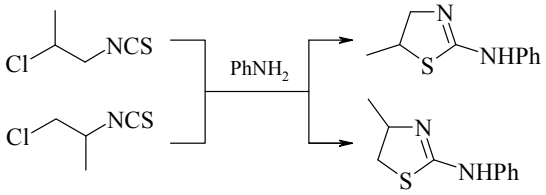
Етиленсульфід під час взаємодії з 2-хлороетилізотіоціанатом за наявності тетраетиламонійброміду утворює 2,3,5,6-тетрагідротіазоло[2,3-*b*]тіазолінійхлорид [46]. Очевидно, реакція відбувається за участю зв'язку C=N ізотіоціанату з подальшим внутрішньомолекулярним алкілюванням:



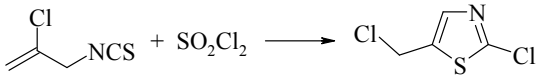
Етиленсульфід і 2-хлороетилізотіоціанат за наявності триетиламіну утворюють водорозчинну сполуку, яка відповідає адукту 1:1, однак відрізняється за хімічними властивостями від попередньої сполуки. Імовірно, у цьому випадку реакція відбувається за участю зв'язку C=S ізотіоціанату, а 2-(2-хлороетил)іміно-1,3-дитіолан, який утворюється на проміжній стадії, дає сіль імінію:



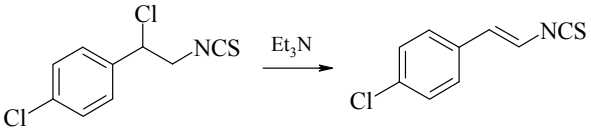
Під час дії аніліну на суміш 2-хлоропропіл- і (1-метил-2-хлороетил)ізотіоціанату утворюється, відповідно, 2-феніламіно-5-метил- і 2-феніламіно-4-метил-2-тіазолін [24]:



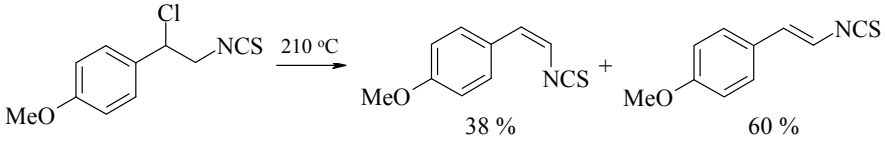
Взаємодія 2-хлороалілізотіоціанату з хлористим сульфурилом веде до 2-хлоро-5-хлорометилтіазолу [29]:



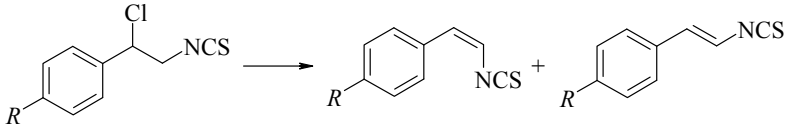
2-(4-Хлорофеніл)-2-хлороетилізотіоціанат використано для одержання (E)-2-(4-хлорофеніл)етенілізотіоціанату [32]. Реакцію проводили в толуені за наявності триетиламіну:



З'ясовано, що за умов термічного дегідрохлорування 2-(4-метоксифеніл)-2-хлороетилізотіоціанату утворюються (Z)- і (E)-2-(4-метоксифеніл)етенілізотіоціанати, які за будовою є ідентичними з (Z)- і (E)-коріандринами, виділеними з *Corsinia coriandrina* [33]:



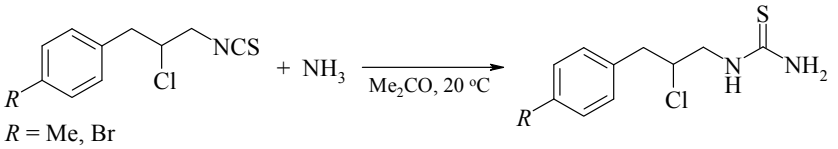
Дегідрохлорування 2-(4-R-феніл)-2-хлороетилізотіоціанатів за допомогою триетиламіну в діоксані веде до утворення суміші (Z)- і (E)-2-(4-R-феніл)етенілізотіоціанатів, у якій переважає (E)-ізомер [30, 31]:



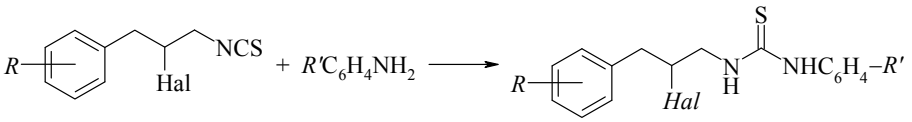
R = H, Me, Cl, NO_2

2-(4-Нітрофеніл)етенілізотіоціанат виділено у вигляді (E)-ізомеру.

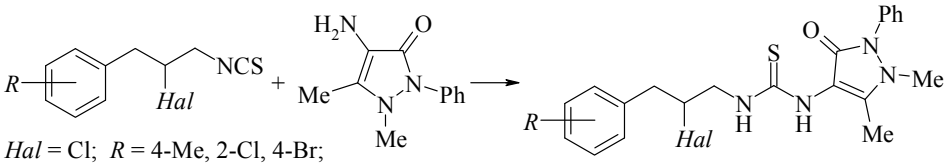
3-Арил-2-хлоро(бромо)пропілізотіоціанати, одержані галогеноарилюванням алілізотіоціанату, досліджено в реакціях з нуклеофільними реагентами – аміаком, амінами, гідразидами кислот та О-нуклеофілами. Утворені на першій стадії реакції адукти не завжди можна виділити, оскільки вони здатні легко циклізуватися. Наприклад, під час взаємодії 3-арил-2-хлоро(бромо)пропілізотіоціанатів з аміаком, деякими первинними ароматичними амінами та 4-аміноантипірином відповідні тіосечовини вдалося виділити [36]:



R = Me, Br

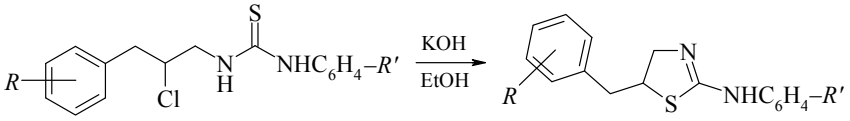


Hal = Cl; *R* = H, *R′* = 4-Br; *R* = 2-Cl, *R′* = H; *R* = 4-Br, *R′* = 4-Br, 3-CO_2H, 3-NO_2, 4-SO_2NH_2;
Hal = Br; *R* = H, *R′* = 4-NO_2



Hal = Cl; *R* = 4-Me, 2-Cl, 4-Br;
Hal = Br; *R* = H

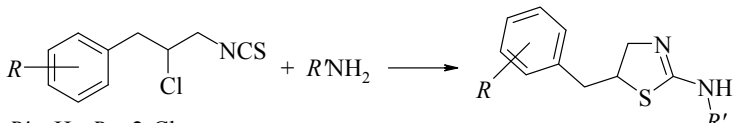
Отримані тіосечовини під час дії на них основ легко циклізуються, утворюючи заміщені 2-ариламіно-5-бензил-2-тіазоліни:



R = 2-Cl, *R′* = H; *R* = *R′* = 4-Br

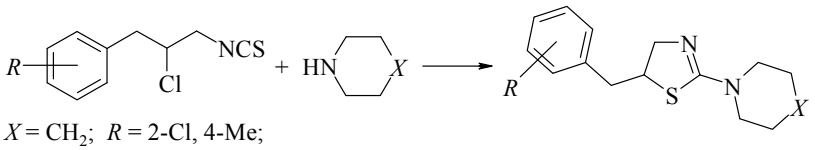
У більшості випадків у разі застосування в реакціях з 3-арил-2-хлоро(бромо)пропілізотіоціанатами сильноосновних аліфатичних амінів (метиламіну, піперидину, морфоліну, піперазину та його монозаміщених), а іноді й аміаку, проміжні тіосечовини в ході взаємодії частково циклізуються й утворюють суміші, які важко розділити. Циклізація, очевидно, відбувається скоріше, ніж приєднання аміну до зв'язку C=N ізотіоціанату. Вірогідно, і тіосечовина, що утворюється, може бути каталізатором такої циклізації, оскільки основність атомів нітрогену фрагментів C(S)NHMe чи C(S)NR_2 є досить високою. Тому оптимальним методом одержання 2-тіазолінів у цих випадках є гетероциклізація тіосечовин *in situ.* Для такої циклізації використано різні основи: етилат натрію, KOH у спирті, 1-метилморфолін тощо.

Наприклад, у разі взаємодії аміаку з 3-(2-хлорофеніл)-2-хлоропропілізотіоціанатом проміжну тіосечовину очистити не вдалося, а отриманий тіазолін легко утворився після додавання основи. У реакції з метиламіном циклізація відбувається легко під час використання його в надлишку, оскільки він є реагентом і основою:



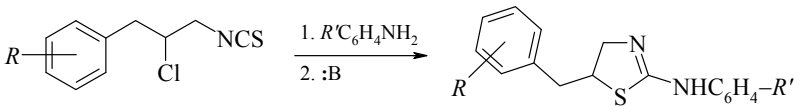
R′ = H; *R* = 2-Cl;
R′ = Me; *R* = 2-Cl, 4-Me, 3-NO_2, 4-NO_2

Взаємодія 3-арил-2-хлоропропілізотіоціанатів з надлишком піперидину чи морфоліну також відбувається аналогічно: утворюються циклічні продукти реакції [35, 36, 47]:



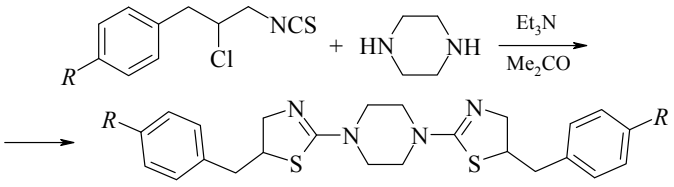
$X = CH_2$; R = 2-Cl, 4-Me;
X = O; R = 2-Cl, 4-Me, 3-NO_2, 4-NO_2

Під час проведення реакції з ароматичними амінами і подальшого додавання до реакційної суміші основи (1-метилморфолін, KOH в етанолі) утворюються відповідні заміщені 2-ариламіно-2-тіазоліни [36, 47]:



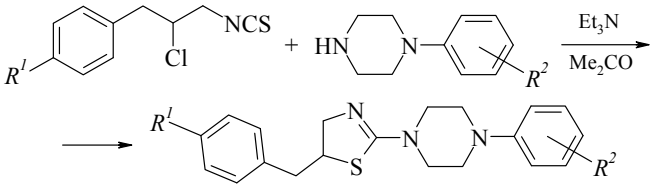
R = 4-Br; R' = H, 3-Me, 4-Me, 4-OMe, 4-Cl;
R = 3-NO_2; R' = H, 4-Me;
R = H; R' = 4-SO_2NH_2

Досліджено взаємодію продуктів хлорарилювання алілізотіоціанату з піперазином та його монозаміщеними [48]. Під час реакції 3-арил-2-хлоропропілізотіоціанатів з піперазином можуть утворюватися продукти приєднання за участю як одного, так і обох атомів нітрогену цього аміну. Наявність у піперазиновому циклі вільного атома нітрогену, який відіграє роль основи, приводить до того, що в ході реакції відбувається часткова циклізація утворених хлоровмісних тіосечовин до похідних 2-тіазоліну. Тому оптимальними умовами для перебігу цієї реакції є використання піперазину і 3-арил-2-хлоропропілізотіоціанату у співвідношенні 1:2, а також основи (триетиламіну). У підсумку було одержано 1,4-біс-[5-(4-R-бензил)-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл]піперазини:



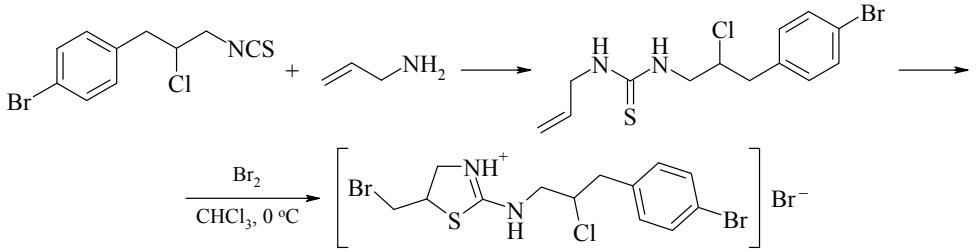
R = H, Me, Br

Під час взаємодії 3-арил-2-хлоропропілізотіоціанатів з N-монозаміщеними піперазинами використовували співвідношення реагентів 1:1. У підсумку одержали 1-[5-(4-R^1-бензил)-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл]-4-(R^2-феніл)піперазини:

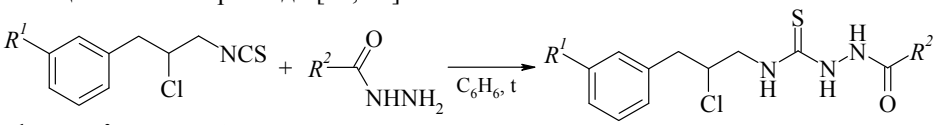


R^1 = H; R^2 = 4-Me, 4-Cl;
R^1 = Me; R^2 = H, 4-Me, 3-Cl;
R^1 = Br; R^2 = H, 3-Me

3-Арил-2-хлоро(бромо)пропілізотіоціанати легко можна трансформувати в реагенти для електрофільних циклізацій. Зокрема, у реакції з аліламіном вони утворюють тіосечовини, які під час бромування *in situ* перетворюються в похідні 2-тіазоліну [36], наприклад:

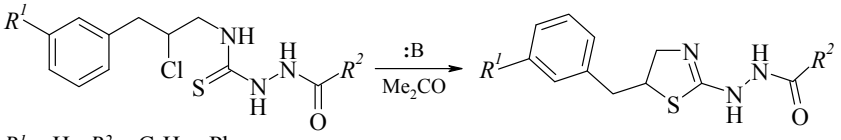


Досліджено також взаємодію 3-арил-2-хлоропропілізотіоціанатів з гідразидами капронової і бензойної кислот. З'ясовано, що гідразиди карбонових кислот приєднуються до зв'язку C=N ізотіоціанатів, унаслідок чого утворюються 1,4-дизаміщені тіосемікарбазиди [37, 38]:



R^1 = H; R^2 = C_5H_{11}, Ph;
R^1 = Cl; R^2 = C_5H_{11}, Ph

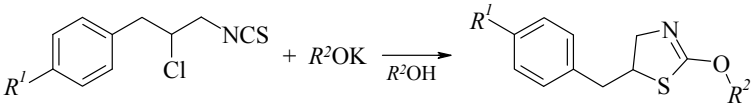
Під час дії на отримані 1,4-дизаміщені тіосемікарбазиди основ (триетиламіну чи N-метилморфоліну) відбувається замикання п'ятичленного циклу 2-тіазоліну. Інші варіанти циклізацій за цих умов не реалізуються, що зумовлено більшою нуклеофільністю атома сульфуру порівняно з атомами нітрогену. Зазначимо, що похідні 2-тіазоліну, які містять у положенні 2 гідразиногрупу, іншими методами одержати важко.



R^1 = H; R^2 = C_5H_{11}, Ph;
R^1 = Cl; R^2 = C_5H_{11}, Ph

3-Арил-2-хлоропропілізотіоціанати досліджено в реакціях з метилатом калію [35, 36, 47] та спиртовими розчинами калій гідроксиду [39]. Як спирти використовували метанол, етанол та ізопропанол. У всіх випадках легко відбувається замикання циклу 2-тіазоліну, причому утворюються лише 2-алкоксипохідні. Алкоксид-аніони можуть утворюватися в реакційному середовищі, а оскільки нуклеофільність їх вища, ніж нуклеофільна сила гідроксид-аніона, то саме вони реагують з ізотіоціанатами, що й спричиняє відсутність 2-гідроксипохідних 4,5-дигідро-1,3-тіазолу:

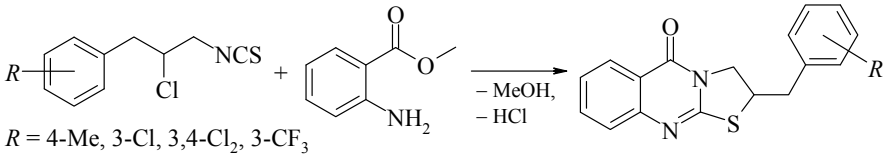
$$R^2OH + KOH \rightleftharpoons R^2OK + H_2O$$



R^1 = H; R^2 = Me, Et, *i*-C_3H_7;
R^1 = Me; R^2 = Me, Et;
R^1 = Cl; R^2 = Me, Et

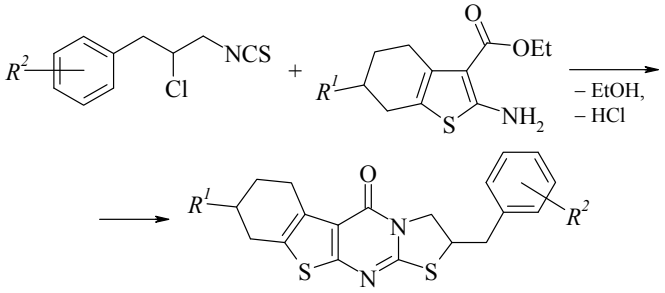
З іншими зарядженими О-нуклеофілами різної сили, зокрема, з гідроксид- і 4-формілфеноксид-аніонами, 3-арил-2-хлоропропілізотіоціанати реагують неоднозначно [39]. Наприклад, під час взаємодії з калій гідроксидом у водно-етанольній суміші (1:2) за даними хроматографії реакційна суміш містить багато продуктів, що може бути наслідком лужного гідролізу ізотіоціанатної групи та заміщення хлору в аліфатичній частині молекули ізотіоціанату, а також подальших перетворень. Під час взаємодії 2-хлоро-3-(4-хлорофеніл)пропілізотіоціанату з 4-формілфеноксидом калію в етанолі утворюється лише 2-етокси-5-(4-хлоробензил)-2-тіазолін, тобто 4-формілфеноксид-аніони, які є слабкими нуклеофілами, у реакцію не вступають.

3-Арил-2-хлоропропілізотіоціанати можна використовувати для конструювання складніших гетероциклічних систем. З цією метою їх досліджено в реакціях з естерами ароматичних амінокислот, які містять аміногрупу в β-положенні до карбоксильної групи. Зокрема, під час тривалого нагрівання в етанолі 3-арил-2-хлоропропілізотіоціанати реагують з метилантранілатом, утворюючи триядерну конденсовану гетероциклічну систему 2,3-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-ону [40]:



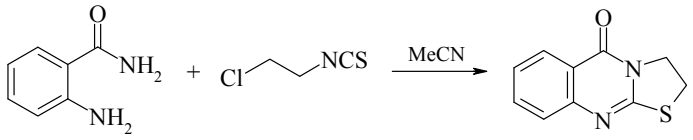
R = 4-Me, 3-Cl, 3,4-Cl_2, 3-CF_3

За цих самих умов 3-арил-2-хлоропропілізотіоціанати реагують з етиловими естерами 2-аміно- і 2-аміно-6-метил-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-3-карбонової кислоти, утворюючи чотириядерну конденсовану гетероциклічну систему 2,3,6,7,8,9-гексагідро-5*H*-бензо[4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-ону:



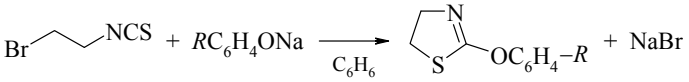
R^1 = H; R^2 = H, 4-Me, 3,4-Cl_2, 3-CF_3;
R^1 = Me; R^2 = 4-Me, 3,4-Cl_2, 3-CF_3

Подвійну циклізацію, унаслідок якої утворився N-мостиковий тіазолідинохіназолін-4-он, проведено під час конденсації антраніламіду з 2-хлороетилізотіоціанатом [49]:



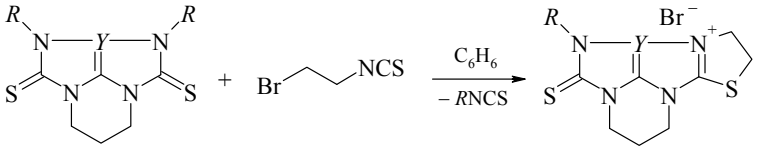
77 %

Досліджено взаємодію 2-бромоетилізотіоціанату з фенолятами натрію [50]. Реакцію проводили під час кип'ятіння еквімолярних кількостей фенолату й ізотіоціанату в бензені впродовж 3 год. 2-Арилокси-2-тіазоліни одержано з виходами 57–87 %:



R = H, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-MeO, 4-Br

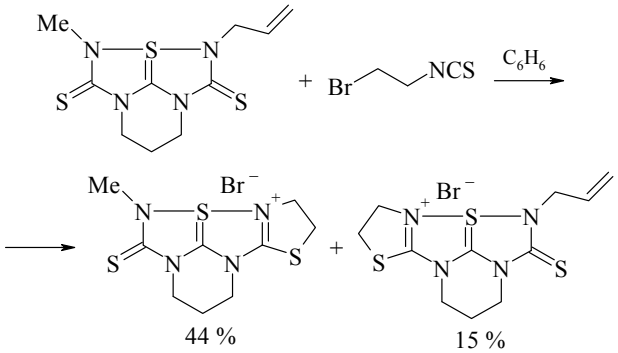
Вивчено деякі похідні тетраазапенталену в реакції з 2-бромоетилізотіоціанатом [51, 52]. З'ясовано, що в цьому разі відбувається алкілювання одного з атомів нітрогену і внутрішньомолекулярна циклізація, унаслідок чого формується ще одне п'ятичленне ядро:



Y = S; *R* = Me, All;
Y = Se; *R* = Me, All

58–97 %

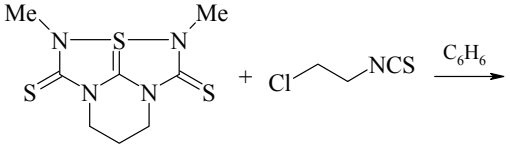
У разі застосування в реакції несиметричного тетраазапенталену з 2 моль 2-бромоетилізотіоціанату утворюється суміш продуктів [51]:

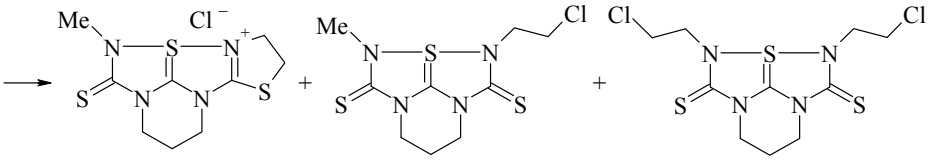


44 % 15 %

Отже, у цій реакції заміщення алілізотіоціанату відбувається легше, ніж метилізотіоціанату.

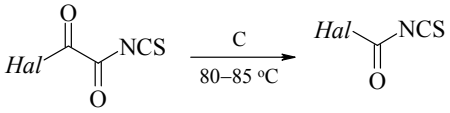
Взаємодія тетраазапенталенів з 2-хлороетилізотіоціанатом дає суміш продуктів, оскільки в цьому випадку циклізація відбувається важче [51, 52]:





15 % 20 % 9 %

Під час нагрівання оксалілхлорид- і оксалілбромідізотіоціанату за наявності активованого вугілля відбувається їхнє декарбонілювання й утворюється відповідний карбонілгалогенідізотіоціанат [19]:



Hal = Cl (87 %), Br (46 %)

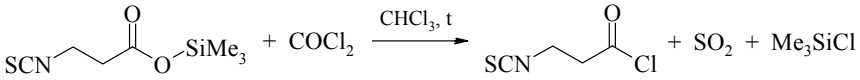
3. γ-ГАЛОГЕНОІЗОТІОЦІАНАТИ

3.1. Синтез γ-галогеноізотіоціанатів

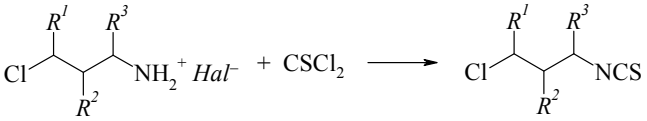
3-Хлоропропілізотіоціанат одержано з гідрохлориду 3-хлоропропіламіну під час дії на нього тіокарбонілхлориду в хлороформі [53]:

Аналогічно з гідроброміду 3-бромопропіламіну отримано 3-бромопропілізотіоціанат.

Триметилсиліловий естер 3-ізотіоціанатопропанової кислоти взаємодіє з тіонілхлоридом, утворюючи 3-ізотіоціанатопропаноїлхлорид [54]:



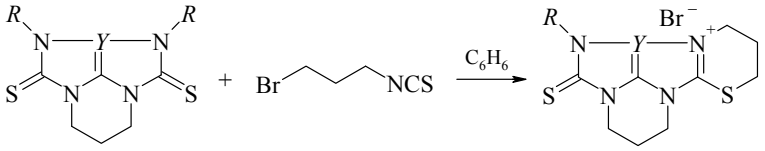
Під час дії тіофосгену на гідрохлориди чи гідроброміди заміщених 3-хлоропропіламінів за наявності кальцій карбонату у середовищі вода–етиленхлорид з високими виходами одержано відповідні 3-хлоропропілізотіоціанати [55]:



Hal = Cl, Br;
R^1 = Ph; $R^2 = R^3$ = H;
$R^1 = R^2$ = H; R^3 = 2-ClC_6H_4, 2-MeC_6H_4, 2,4-$Me_2C_6H_3$, 2,6-$Cl_2C_6H_3$, 3-$MeOC_6H_4$;
$R^1 = R^3$ = H; R^2 = Ph, 2-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4;
$R^1 = R^2 = R^3$ = H;
R^1 = Me; $R^2 = R^3$ = H

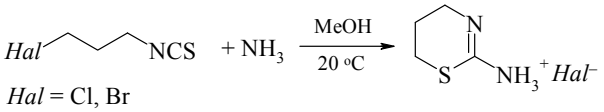
3.2. Реакції γ-галогеноізотіоціанатів

Похідні тетраазапенталену реагують з 3-бромопропілізотіоціанатом, утворюючи чотириядерні конденсовані системи [51, 52]. З'ясовано, що в цьому разі відбувається алкілювання одного з атомів нітрогену і внутрішньомолекулярна циклізація, унаслідок чого формується шестичленне ядро 1,3-тіазину:



Y = S; *R* = Me, All; 75–95 %
Y = Se; *R* = Me, All

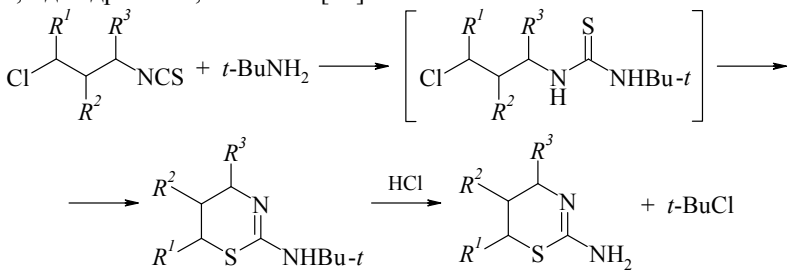
Дією аміаку на 3-хлоро- або 3-бромопропілізотіоціанат одержано гідрохлорид та гідробромід 2-аміно-5,6-дигідро-4*H*-1,3-тіазину [53]:



Hal = Cl, Br

Аналогічно з гідроброміду 3-бромопропіламіну отримано 3-бромопропілізотіоціанат.

Заміщені 3-хлоропропілізотіоціанати було використано для одержання низки 2-аміно-5,6-дигідро-4*H*-1,3-тіазинів [55]:

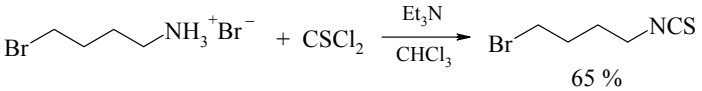


R^1 = Ph; $R^2 = R^3$ = H;
$R^1 = R^2$ = H; R^3 = 2-ClC_6H_4, 2-MeC_6H_4, 2,4-$Me_2C_6H_3$, 2,6-$Cl_2C_6H_3$, 3-$MeOC_6H_4$;
$R^1 = R^3$ = H; R^2 = Ph, 2-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4;
$R^1 = R^2 = R^3$ = H;
R^1 = Me; $R^2 = R^3$ = H

4. δ-ГАЛОГЕНОІЗОТІОЦІАНАТИ

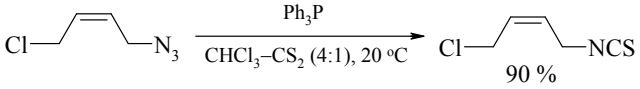
4.1. Синтез δ-галогеноізотіоціанатів

4-Бромобутилізотіоціанат отримано під час дії тіофосгену на гідробромід 4-бромобутиламіну в середовищі хлороформу [56]:

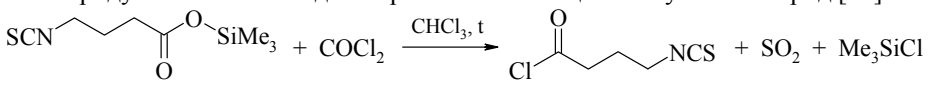


Одночасно з основним продуктом утворюється невелика кількість 4-хлоробутилізотіоціанату (10–25 %), очевидно, унаслідок заміщення галогену за допомогою тіофосгену.

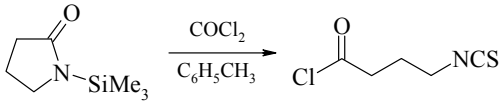
(Z)-4-Хлоро-2-бутенілізотіоціанат одержано за тандемною реакцією Штаудінгера/аза-Віттіга з (Z)-4-хлоро-2-бутенілазиду [26]:



Під час дії на триметилсиліловий естер 4-ізотіоціанатобутанової кислоти тіонілхлориду з високим виходом отримано 4-ізотіоціанатобутаноїлхлорид [54]:

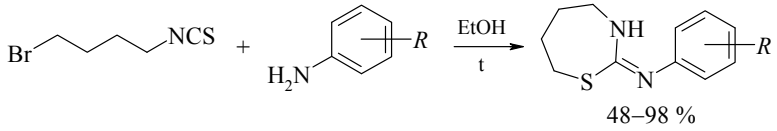


Цю сполуку одержано також фосгенуванням N-триметилсиліл-γ-бутиролактаму [57]:



4.2. Реакції δ-галогеноізотіоціанатів

Досліджено взаємодію 4-бромобутилізотіоціанату з ароматичними амінами. З'ясовано, що під час нагрівання реагентів в етанолі впродовж 30 хв утворюються 2-ариліміногексагідро-1,3-тіазепіни [56]:

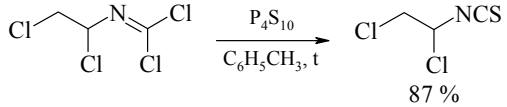


R = H, 3-Cl, 4-Cl, 3-F, 4-Me, 4-Et, 4-Bu, 3-Cl-4-Me, 3,4-Cl_2, 2,3,4,5-F_4

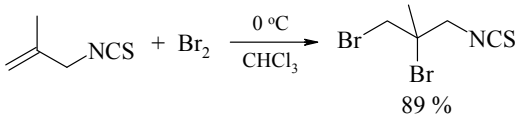
5. ДИ- І ПОЛІГАЛОГЕНОІЗОТІОЦІАНАТИ

5.1. Синтез ди- і полігалогеноізотіоціанатів

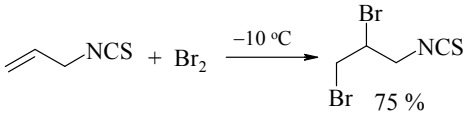
1,2-Дихлороетилізотіоціанат синтезовано під час взаємодії дихлороетилізоціаніддихлориду з P_4S_{10} [58]:



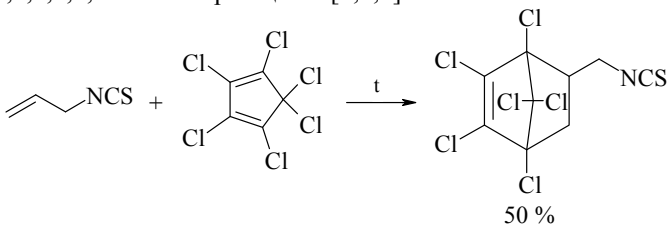
2,3-Дибромо-2-метилпропілізотіоціанат одержано бромуванням металілізотіоціанату в середовищі хлороформу [59]:



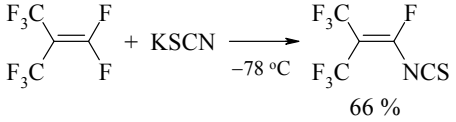
2,3-Дибромопропілізотіоціанат отримано бромуванням алілізотіоціанату в хлороформі або діетиловому етері [60, 61]:



Під час дієнової конденсації гексахлороциклопентадієну з алілізотіоціанатом утворюється 1,2,3,4,7,7-гексахлоробіцикло[2,2,1]гептен-2-метил-5-ізотіоціанат [62]:

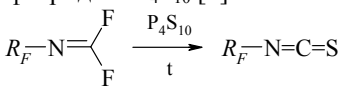


Перфтороізобутилен реагує з калій тіоціанатом у полярних розчинниках (бензонітрил), утворюючи перфтороізобутенілізотіоціанат [63]:



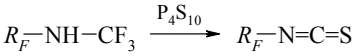
Значно менший вихід продукту (6 %) зафіксовано під час проведення цієї реакції в тетраметиленсульфоні (100 °C) [8].

Описано одержання перфторованих ізотіоціанатів за реакцією перфтороалкілізоціаніддифторидів з P_4S_{10} [4]:



$R_F = CF_3, C_2F_5, C_3F_7, C_4F_9, C_6F_{13}, C_8F_{17}$

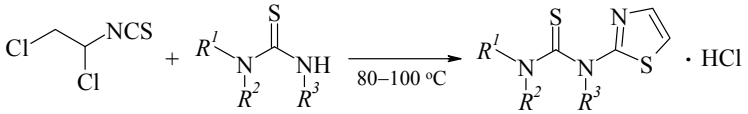
Їх отримано також за реакцією перфтороалкілтрифторометиламінів з P_4S_{10}:



$R_F = C_2F_5, C_3F_7, C_4F_9, C_6F_{13}, C_8F_{17}$

5.2. Реакції ди- і полігалогеноізотіоціанатів

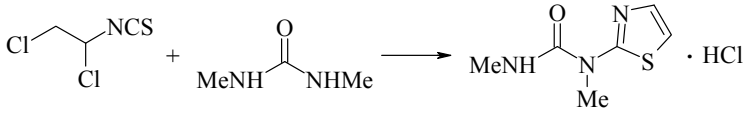
Унаслідок взаємодії 1,2-дихлороетилізотіоціанату з тіосечовинами під час нагрівання відщеплюється гідрогенхлорид і утворюються 1,3-тіазол-3-ілтіосечовини [58]:



63–98 %

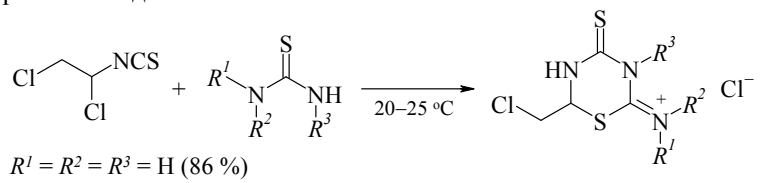
$R^1 = R^2 = R^3 =$ H; Me
$R^1 = R^3 =$ Me, *i*-Pr; $R^2 =$ H
$R^1 =$ H, $R^2 + R^3 = (CH_2)_2$
$R^1 = R^2 =$ Me, $R^3 =$ Ph

Аналогічна реакція з сечовинами відбувається лише в окремих випадках:



65 %

Якщо взаємодію 1,2-дихлороетилізотіоціанату з тіосечовинами проводити без нагрівання, то утворюються похідні тетрагідро-1,3,5-тіадіазину, які вдалося виділити лише в окремих випадках:



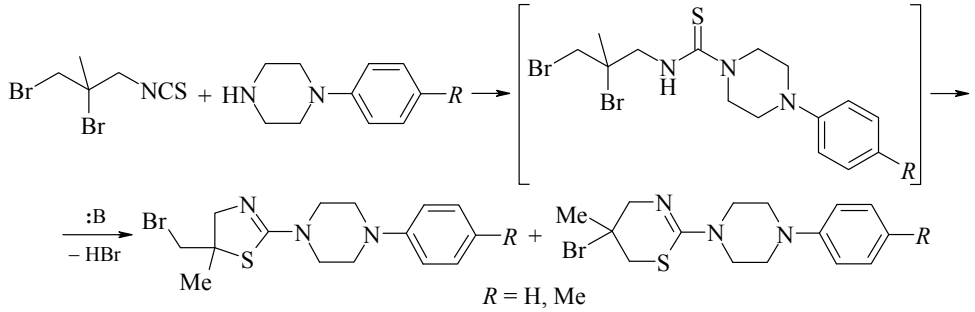
$R^1 = R^2 = R^3 =$ H (86 %)

$R^1 =$ H, $R^2 + R^3 = (CH_2)_2$ (98 %)

Утворені похідні тіазину під час нагрівання або в разі дії на них основ перетворюються в 1,3-тіазол-3-ілтіосечовини.

Досліджено взаємодію 2,3-дибромо-2-метилпропілізотіоціанату з 1-феніл- і 1-(4-толіл)піперазином [59]. Утворені адукти циклізували за наявності триетиламіну.

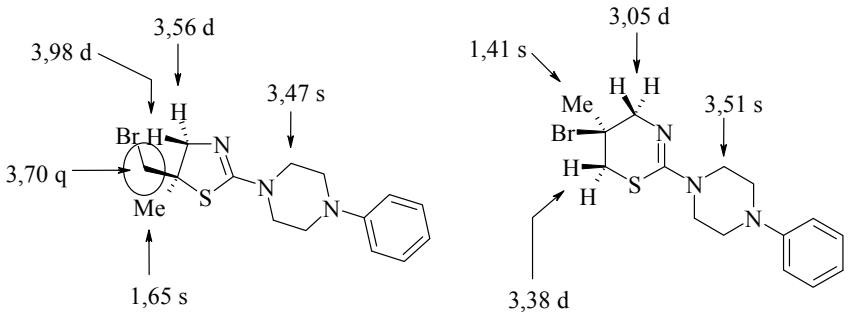
Як засвідчили результати дослідження, у цьому випадку утворюються ізомерні суміші похідних 4,5-дигідротіазолу та 5,6-дигідро-4*H*-1,3-тіазину:



R = H, Me

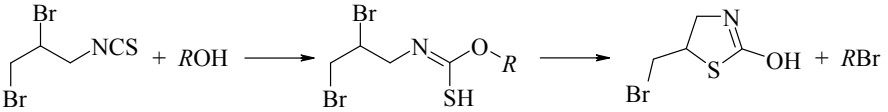
Спектри ЯМР ^{1}H одержаних сумішей свідчать про те, що синглети протонів метильної групи, зв'язаної з тіазоліновим і тіазиновим циклами, мають різні значення хімічних зміщень. Для 4,5-дигідротіазолів ці сигнали зміщені в слабше поле, очевидно, завдяки додатковому дезекрануванню атомом сульфуру. Значення інтегральних інтенсивностей цих сигналів можна використати для з'ясування співвідношення утворених ізомерів. На підставі цих даних можна зробити висновок, що в суміші продуктів переважає тіазолін, а співвідношення ізомерів тіазолін : тіазин приблизно дорівнює 2,7 (*R* = H) і 3,1 (*R* = Me).

Сигнали протонів метиленових груп у цих сполуках виявляються по-різному (s – синглет, d – дублет, q – квадруплет).



Наприклад, один з атомів гідрогену 4-CH_2-групи 4,5-дигідротіазолу, наближений до атома брому, унаслідок значного дезекранування дає дублет у слабкому полі (3,98 м. ч.). Інший, віддаленіший протон цієї метиленової групи, дає дублет при 3,56 м. ч. Протони бромометильної групи виявляються квадруплетом при 3,70 м. ч. Цікаво, що вплив гетероциклу поширюється навіть на наближені до цих ядер протони метиленових груп піперазинового кільця, що виявляється у появі в спектрі двох широких синглетів при 3,47 і 3,51 м. ч. Протони метиленових груп у циклі тіазину дають дублети при 3,38 м. ч. (CH_2S) і 3,05 м. ч. (CH_2N).

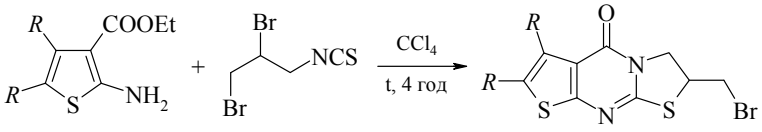
Під час взаємодії 2,3-дибромопропілізотіоціанату зі спиртами утворюються не відповідні алкоксипохідні 2-тіазоліну, а завжди 2-гідрокси-5-бромометил-2-тіазолін [61]:



R = Me, Pr, *i*-Pr, Bu, *i*-Bu, C_5H_{11}, *i*-C_5H_{11}, C_6H_{13}

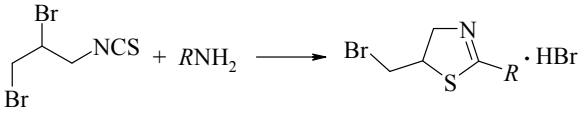
Причина такого перебігу реакції полягає в тому, що утворений під час циклізації гідроген бромід руйнує алкоксигрупу. Найбільший вихід продукту (55 %) зафіксовано у разі використання амілового спирту.

Під час взаємодії 2,3-дибромопропілізотіоціанату з 2-аміно-3-карбетокси-4,5-діалкілтіофенами відбувається замикання не лише тіазолінового, а й піримідинового кілець, унаслідок чого утворюються тієно[2,3-*d*]тіазоло[2,3-*a*]піримідини [64]:



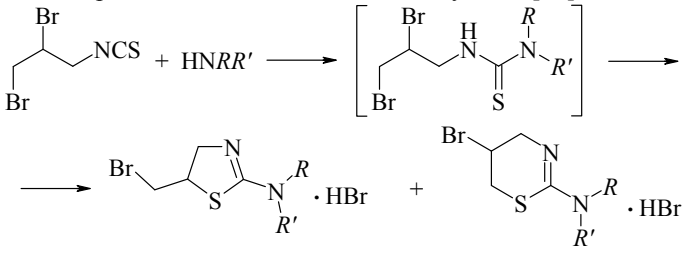
R–*R* = $(CH_2)_4$; *R* = Me

Взаємодія 2,3-дибромопропілізотіоціанату з амінами та гідразинами супроводжується замиканням циклу й утворенням 2-R-аміно-5-бромометил-2-тіазолінійбромідів [65]:



R = NH_2NH, 4-$MeOC_6H_4NH$, Et_2N, PhNHNH,
4-$MeOC(O)C_6H_4NH$, HOOCCH=CHCONHNH

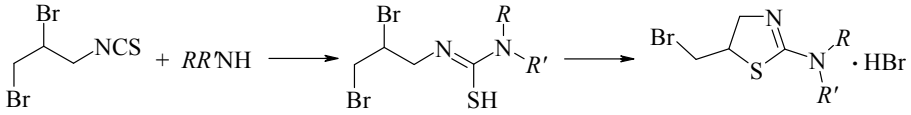
Незважаючи на те, що реакція 2,3-дибромопропілізотіоціанату з амінами є одним із традиційних методів одержання заміщених 2-аміно-5-бромометил-2-тіазолінів, питання її регіоселективності доволі дискусійне [66]:



$R = R'$ = Alk, H; R = H, R' = Alk, Ar, NH_2, NHAr

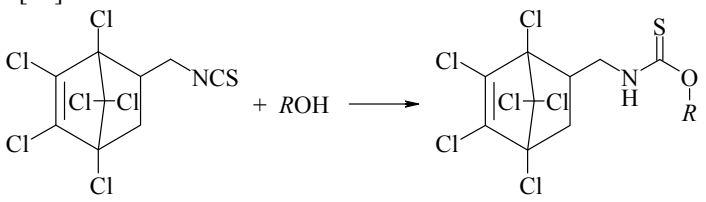
Раніше вважали [67], що продукти цієї реакції мають шестичленну будову. Згодом загальноприйнятою стала думка про утворення п'ятичленного циклу. Автори [66] наводять дані, що в реакції з аміаком переважно утворюється шестичленний цикл, а в реакціях з вторинними амінами, що містять об'ємні замісники ($R = R' = i$-Pr), замикається головно п'ятичленний цикл 2-тіазоліну. В інших випадках співвідношення ізомерів близьке до 1:1, причому напрям реакції, як і її швидкість, дуже мало залежить від розчинника. Лише в піридині утворюються переважно 2-тіазоліни, однак у цьому випадку це може бути наслідком дигідротіазин-тіазолінового перегрупування, яке легко відбувається в основному середовищі.

Для одержання бромідів 2-алкіл(арил-) і 2-діалкіламіно-5-бромометил-Δ^2-тіазолінію можна використати два способи: бромування відповідних алілсечовин або взаємодію 2,3-дибромопропілізотіоціанату з амінами. Як зазначають автори [68], другий спосіб є зручнішим, однак для одержання кристалічних солей потрібно підбирати відповідний розчинник:



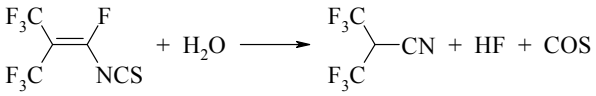
R = H, R' = Me, Pr, All, Ph, 2-MeC_6H_4, 2-$C_{10}H_7$; $R = R'$ = Me, Et, Pr;
R = Pr, R' = Bu; $R + R' = (CH_2)_5$, $O(CH_2CH_2)_2$

1,2,3,4,7,7-Гексахлоробіцикло[2,2,1]гептен-2-метил-5-ізотіоціанат реагує зі спиртами, утворюючи О-алкіл-1,2,3,4,7,7-гексахлоробіцикло[2,2,1]гептен-2-метил-5-тіокарбамати [62]:

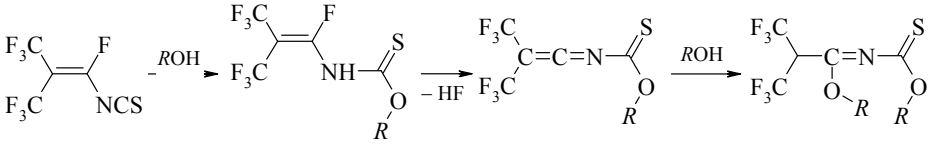


R = Me, Et, Pr, *ізо*-Pr, Bu, *ізо*-Bu, *втор*-Bu

Перфтороізобутенілізотіоціанат дуже швидко гідролізує, утворюючи α-гідроперфтороізобутиронітрил [63]:

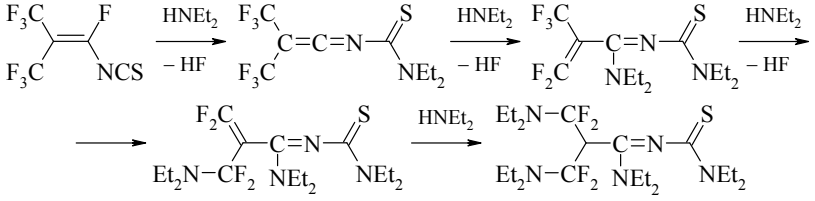


Зі спиртами він утворює похідні тіокарбамінової кислоти такої будови:

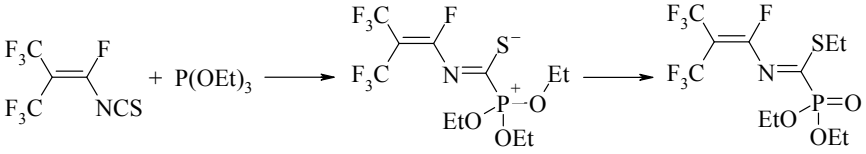


R = Me, Et

Реакція перфторoізобутенілізотіоціанату з діетиламіном відбувається подібно, проте в цьому випадку йде заміщення одного з атомів фтору в обох трифторометильних групах на діетиламіногрупу (відщепленням HF і подальшим приєднанням аміну до подвійного зв'язку):



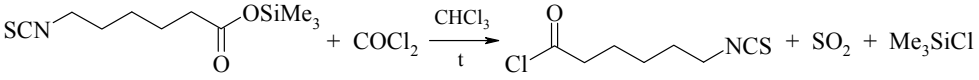
З триетилфосфітом перфторoізобутенілізотіоціанат дає адукт такої будови:



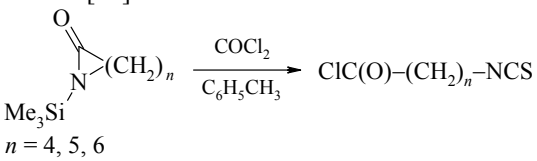
6. ІНШІ ТИПИ ГАЛОГЕНОІЗОТІОЦІАНАТІВ

6.1. Одержання

Хлорангідрид 6-ізотіоціанатогексанової кислоти отримано під час дії тіонілхлориду на її триметилсиліловий естер [54]:

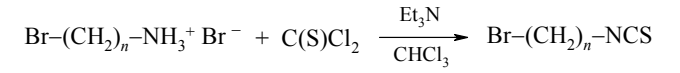


Цю та деякі інші сполуки одержано також фосгенуванням відповідних N-триметилсиліл-ω-лактамів [57]:



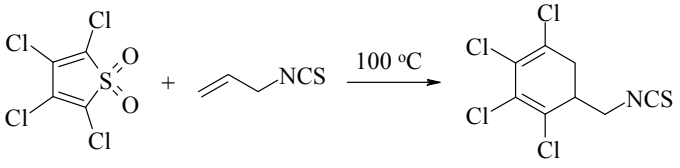
n = 4, 5, 6

Ряд ω-бромоалкілізотіоціанатів синтезовано під час дії тіофосгену на відповідні ω-бромоалкіламоній броміди в хлороформі за наявності основи [56]:



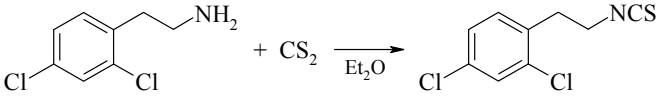
n = 5 (68 %), 6 (65 %), 8 (45 %), 10 (45 %)

Алілізотіоціанат вступає в реакцію Дільса–Альдера з тетрахлоротіофен-1,1-діоксидом, утворюючи 1,2,3,4-тетрахлоро-5-ізотіоціанатометилциклогекса-1,3-дієн [69]. Тетрахлоротіофен-1,1-діоксид у цій реакції є електрофільним реагентом. Взаємодія супроводжується відщепленням SO_2:



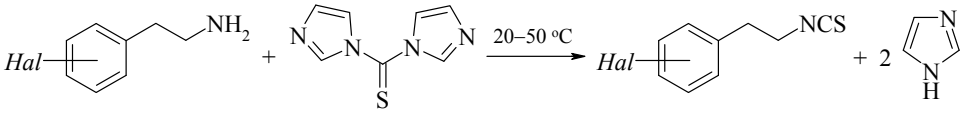
55 %

Під час дії на 2-(2,4-дихлорофеніл)етиламін сірковуглецю за наявності дициклогексилкарбодііміду одержано 2-(2,4-дихлорофеніл)етилізотіоціанат [70]:



Цю сполуку з виходом 98 % отримано також традиційним методом – дією тіофосгену на 2-(2,4-дихлорофеніл)етиламін у середовищі етилацетату [32].

2-Арилетилізотіоціанати, які містять атоми галогенів у бензеновому ядрі, одержано під час взаємодії відповідних 2-арилетиламінів з 1,1′-тіокарбонілдіімідазолом за наявності триетиламіну в середовищі диметилформаміду [71]:

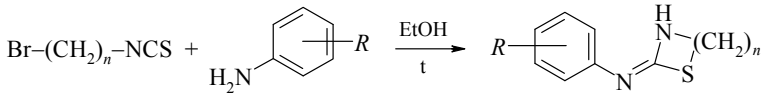


Hal = 2-Cl, 3-Cl, 4-F, 4-Br

6.2. Реакції

Досліджено взаємодію 4-бромобутилізотіоціанату з ароматичними амінами. З'ясовано, що під час нагрівання реагентів в етанолі впродовж 30 хв утворюються 2-ариліміногексагідро-1,3-тіазепіни [56].

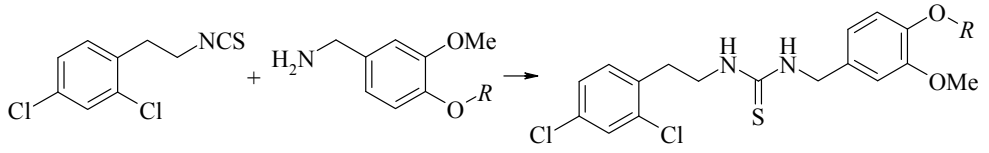
ω-Бромоалкілізотіоціанати $Br(CH_2)_nNCS$ (*n* = 5, 6, 8, 10) виявились зручними реагентами для одержання похідних тіазоцину, тіазоніну, тіаазациклоундекану і тіаазациклотридекану [56]. З ароматичними амінами вони реагують, як і 4-бромобутилізотіоціанат, утворюючи 2-ариліміно-1,3-тіаазациклоалкани. Для більших циклів тривалість реакції була 8–12 год:

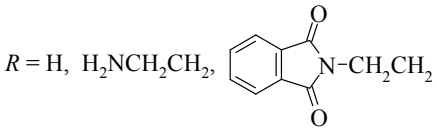


48–100 %

n = 5; *R* = H, 2-Cl, 4-Cl, 4-F, 4-Me, 4-Et, 3-Cl-4-Me;
n = 6; *R* = H, 4-F, 4-Me;
n = 8; *R* = 4-Me;
n = 10; *R* = 4-Me

2-(2,4-Дихлорофеніл)етилізотіоціанат із заміщеними ваніліламінами дає відповідні тіосечовини – аналоги капсаїцину [32]:





---

1. *Mukerjee A. K., Ashare R.* Isothiocyanates in the chemistry of heterocycles // Chem. Rev. 1991. Vol. 91. N 1. P. 1–24.
2. *Haas A., Klug W.* Fluorthiocarbonyl-isothiocyanat // Angew. Chem. 1967. Vol. 79. N 22. P. 978–979.
3. *Dahms G., Haas A., Klug W.* Pseudohalogenverbindungen, XVI. Darstellung und Reaktionen von Fluorthiocarbonylisothiocyanat und Fluorchlorisothiocyanato-methansulfensäurechlorid // Chem. Ber. 1971. Vol. 104. N 9. P. 2732–2742.
4. Пат. 3174988 США. Perfluoroalkyl isothiocyanates / F. S. Fawcett, W. C. Smith. Опубл. 23.03.65.
5. *Diderrich G., Haas A.* Darstellung und chemisches Verhalten perhalogenierter Thiocarbonyle // Chem. Ber. 1976. Vol. 109. N 10. P. 3432–3440.
6. *Glotov E. N., Bykhovskaya E. G., Gontar' A. F., Knunyants I. L.* Reactions of fluoroazomethines with acetic and thioacetic acids // Izv. Akad. Nauk SSSR. Ser. Khim. 1988. Vol. 37. N 4. P. 713–714.
7. *Макаров С. П., Энглин М. А., Шпанский В. А., Ермакова И. В.* Реакции перфторметилметиленимина. II. Присоединение нуклеофильных агентов – спиртов, меркаптанов, воды и сероводорода // Журн. общей химии. 1969. Т. 39. Вып. 1. С. 199–201.
8. *Sterlin S. R., Zhuravkova L. G., Dyatkin B. L., Knunyants I. L.* Reaction of fluoroolefins with salts of thiol acids // Izv. Akad. Nauk SSSR. Ser. Khim. 1971. Vol. 20. N 11. P. 2386–2389.
9. *Haas A., Spitzer M., Lieb M.* Synthese seitenkettenfluorierter aromatischer Verbindungen und deren chemische Reaktivität // Chem. Ber. 1988. Vol. 121. N 7. P. 1329–1340.

10. *Ramos L. A., Ulic S. E., Romano R. M. et al.* Vibrational spectra, crystal structures, constitutional and rotational isomerism of FC(O)SCN and FC(O)NCS // Inorg. Chem. 2010. Vol. 49. N 23. P. 11142–11157.
11. *Verbeek W., Sundermeyer W.* Darstellung von Carbonyl- und Fluorcarbonyl-pseudohalogeniden in der Salzschmelze // Angew. Chem. 1967. Vol. 79. N 19. P. 860–861.
12. *Jäckh C., Sundermeyer W.* Chemische Reaktionen in Salzschmelzen, XV. Darstellung und Reaktionen von Carbonylhalogeniden und -pseudohalogeniden // Chem. Ber. 1973. Vol. 106. N 6. P. 1752–1757.
13. *Haas A., Reinke H.* Halogencarbonylschwefel-pseudohalogenide // Angew. Chem. 1967. Vol. 79. N 15. P. 687–688.
14. *Haas A., Reinke H.* Pseudohalogenverbindungen, XII. Halogencarbonylsulfenyl-pseudohalogenide // Chem. Ber. 1969. Vol. 102. N 8. P. 2718–2727.
15. *Gorbatenko W. I., Bondar W. A., Samaraj L. I.* α-Chloralkyl- und α-Alkenyl-isothiocyanate // Angew. Chem. 1973. Vol. 85. N 19. P. 866.
16. *Горбатенко В. И., Самарай Л. И.* Хлорирование α-алкенилизотиоцианатов // Журн. орган. химии. 1974. Т. 10. № 8. С. 1785.
17. *Hussein A. Q., Herzberger S., Jochims J. C.* α-Bromierung von 2-Adamantylisothiocyanat und Folgereaktionen // Chem. Ber. 1979. Vol. 112. P. 1102–1109.
18. *Hussein A. Q., Jochims J. C.* Synthesen von α-Bromisothiocyanaten // Chem. Ber. 1979. Vol. 112. P. 1948–1955.
19. *Bunnenberg R., Jochims J. C.* Oxalyl-isothiocyanate und Carbonyl-halogenid-isothiocyanate // Chem. Ber. 1981. Vol. 114. N 5. P. 1746–1751.
20. *Dondoni A., Kniezo L., Medici A.* Selectivity in cycloadditions to vinylheterocumulenes. [2+2] and [4+2] Cycloaddition of (diethy1amino)propyne to vinyl isocyanate and vinyl isothiocyanate // J. Org. Chem. 1982. Vol. 47. N 20. P. 3994–3998.
21. *Hussein A. Q., Jochims J. C.* Reaktionen von α-Bromisothiocyanaten // Chem. Ber. 1979. Vol. 112. P. 1956–1972.
22. *Яровенко Н. Н., Моторный С. П., Киренская Л. И.* Фторалкилтиоцианаты, изотиоцианаты и карбиламингалогениды // Журн. общей химии. 1959. Т. 29. № 11. С. 3789–3791.
23. *Brintzinger H., Pfannstiel K., Koddebusch H.* Die Darstellung von β-Chlor-äthyl- und Bis-[β-chlor-äthyl]-amiden verschiedener Säuren // Chem. Ber. 1949. Vol. 82. N 4–5. P. 389–399.
24. *Tomalia D. A.* 1-(Aziridine)thiocarbonyl clorides. Isomerization to 2-(chloroalkyl)isothiocyanates // J. Het. Chem. 1966. Vol. 3. P. 384–386.
25. Пат. 3404172 США. Preparation of 2-chloroalkylisothiocyanates / D. A. Tomalia. Опубл. 01.10.68.
26. *Isoda T., Hayashi K., Tamai S. Et al.* Efficient synthesis of isothiocyanates based on the tandem Staudinger/aza-Wittig reactions and mechanistic consideration of the tandem reactions // Chem. Pharm. Bull. 2006. Vol. 54. N 11. P. 1616–1619.
27. Пат. 5180833 США. Process for the preparation of chlorothiazole derivatives / H. Uneme, N. Higuchi, I. Minamida. Опубл. 09.01.93.

28. Пат. 5726338 США. Process for producing isothiocyanate derivatives / H. Uneme, Ya. Kamiya. Опубл. 09.01.93. *Wang Q., Li H., Li Y., Huang R.* Synthesis and herbicidal activity of 2-cyano-3-(2-chlorothiazol-5-yl)methylaminoacrylates // J. Agric. Food Chem. 2004. Vol. 52. N 7. P. 1918–1922.
29. *Kniezo L., Kristian P.* Synthesis, structure, and properties of β-styryl isothiocyanate // Chem. Zvesti. 1974. Vol. 28. N 6. P. 848–853.
30. *Kniezo L., Kristian P., Velebny S.* Synthesis and geometric isomerism of 4-substituted 2-phenylethenyl isothiocyanates // Collect. Czech. Chem. Commun. 1978. Vol. 43. N 7. P. 1917–1923.
31. *Wrigglesworth R., Walpole C. S. J., Bevan S. et al.* Analogues of capsaicin with agonist activity as novel analgesic agents: structure–activity studies. 4. Potent, orally active analgesics // J. Med. Chem. 1996. Vol. 39. N 25. P. 4942–4951.
32. *Von Reuß S. H., König W. A.* Olefinic isothiocyanates and iminodithiocarbonates from the liverwort *Corsinia coriandrina* // Eur. J. Org. Chem. 2005. N 6. P. 1184–1188.
33. *Обушак Н. Д., Карпяк В. В., Ганущак Н. И. и др.* Хлорарилирование аллильных соединений // Журн. орган. химии. 1993. Т. 29. Вып. 7. С. 1386–1393.
34. *Карп'як В. В., Макаро В. В.* Хлорарилювання алілізотіоціанату та деякі реакції одержаних продуктів із основами // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. 1995. Вип. 35. С. 102–104.
35. *Obushak M. D., Karpyak V. V., Ganushchak M. I.* Halogenoarylation of allyl isothiocyanate: synthesis of 2,5-disubstituted 2-thiazolines // Heteroatom Chem. 1999. Vol. 10. N 6. P. 517–525.
36. *Карп'як В., Обушак М., Ганущак М., Принада Н.* Тіосемікарбазиди та 2-гідразино-5-бензил-2-тіазоліни на основі продуктів хлорарилювання алілізотіоціанату // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. 2000. Вип. 39. С. 262–265.
37. *Karpyak V. V., Obushak M. D., Ganushchak M. I.* Synthesis of 2-(2-R^1-hydrazino)-5-(R^2-benzyl)-2-thiazolines on the basis of Meerweins arylation products of allyl isothiocyanate // Molecules. 2003. Vol. 8. P. 263–268.
38. *Карп'як В., Ганущак М., Рябчук Т. та ін.* Взаємодія β-галогенізотіоціанатів з О-нуклеофілами // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. 2005. Вип. 46. С. 194–200.
39. *Карп'як В., Ганущак М., Федорович І. та ін.* Синтез конденсованих гетероциклів на основі галогеновмісних ізотіоціанатів // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. 2006. Вип. 47. С. 147–156.
40. *Обушак М., Матійчук В., Карп'як В., Мартяк Р.* Синтез гетероциклів на основі продуктів реакцій арендіазонієвих солей з ненасиченими сполуками // Праці НТШ. Сер. хім. і біохім. 2003. Т. 10. С. 54–75.
41. *Ганущак М., Карп'як В., Обушак М.* Аніонарилювання алільних сполук. Їх відносна реакційна здатність у реакції хлорарилювання // Праці НТШ. Хімія. 1998. Т. 2. С. 133–138.
42. *Bernat J.* Synthesis of 2-chloro-3-(4-X-phenyl)propyl isothiocyanates // Chem. Zvesti. 1979. Vol. 33. N 5. P. 656–662.
43. *Isoda T., Tamai S., Kumagai T., Nagao Y.* An efficient method for the synthesis of 3-mercapto-1-(1,3-thiazolin-2-yl)azetidine useful for the pendant moiety of oral carbapenem, L-084 // Heterocycles. 2006. Vol. 68. N 9. P. 1821–1824.
44. *Outcalt R. J.* On the reaction of 2-chloroethylisothiocyanate with aromatic amines // J. Heterocycl. Chem. 1987. Vol. 24. N 5. P. 1425–1428.

45. *Синеоков А. П., Кутырева В. С.* Взаимодействие 2-хлорэтилизотиоцианата с N-фенилэтиленимином и этиленсульфидом // Химия гетероцикл. соединений. 1971. № 12. С. 1651–1653.
46. *Карпяк В. В., Обушак Н. Д., Ганущак Н. И.* Способ получения 2,5-дизамещенных 2-тиазолина // Химия гетероцикл. соединений. 1997. № 9. С. 1278–1279.
47. *Карп'як В., Обушак М., Ганущак М., Григус О.* Взаємодія продуктів хлорарилювання алілізотіоціанату з піперазином та його N-монозаміщеними похідними // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. 2003. Вип. 43. С. 134–138.
48. *Chern J.-W., Liu K.-C., Shish F.-J., Chan C.-H.* Reaction of anthranilamide with isothiocyanate: a one-pot synthesis of 2,3-dihydro-*H*-thiazolo[2,3-*b*]quinazolin-5-one // Arch. Pharm. 1987. Vol. 320. N 12. P. 1276–1277.
49. *Kristian P., Gonda J.* Synthesis of 2-(S-aryloxycarbonylthio)ethyl isothiocyanates – analogues of natural mustard oils // Collect. Czech. Chem. Commun. 1984. Vol. 49. N 1. P. 295–300.
50. *Tomura M., Mori O., Chikusa H. et al.* Synthesis of novel tetraazapentalenes with fused cyclic systems: reaction of tetraazapentalene derivatives with 2-bromoethyl and 3-bromopropyl isothiocyanates // Synthesis. 1991. N 6. P. 457–459.
51. *Matsumura N., Tomura M., Chikusa H. et al.* Synthesis of novel tetraazapentalene derivatives with fused cyclic systems // Chem. Lett. 1989. Vol. 18. N 6. P. 965–968.
52. *Friis P.* The preparation of 3-halopropyl isothiocyanates and 5,6-dihydro-2-sulphanilamido-4*H*-1,3-thiazine // Acta Chem. Scand. 1965. Vol. 19. N 3. P. 766–768.
53. *Kricheldorf H. R.* Methoden zur Herstellung von Isothiocyanatocarbonsäuretrimethylsilylestern // Liebigs Ann. Chem. 1971. Bd. 748. N 1. S. 101–108.
54. *Schubert H. W., Behner O.* Neue Synthesen von 2-Amino-5,6-dihydro-4H-l,3-thiazinen // Arch. Pharm. 1968. Vol. 301. N 10. P. 750–762.
55. *Garmaise D. L., Paris G. Y., Efthymiadis G.* 2-Arylimino-1,3-thiaazacycloalkanes // Canad. J. Chem. 1971. Vol. 49. N 6. P. 971–974.
56. *Kricheldorf H. R.* Synthese von Isothiocyanatocarbonsäurechloriden aus Lactamen // Angew. Chem. 1975. Bd. 87. N 14. S. 517.
57. *Lantzsch R., Arlt D.* 1,3-Thiazol-2-yl-thioharnstoffe aus Thioharnstoffen und 1,2-Dichloroäthyl-isothiocyanat // Synthesis. 1975. N 10. P. 675–676.
58. *Карп'як В., Ганущак М., Обушак М. та ін.* Дослідження циклізації аліл- і 2,3-дибромо-2-метилпропілзаміщених тіокарбамідів // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. 2004. Вип. 44. С. 165–170.
59. *Dixon A. E.* Action of bromine on allylthiocarbimide // J. Chem. Soc. 1892. Vol. 61. P. 545–550.
60. *Федосеев В. М., Литвинов Л. Н.* S-Производные тиомочевины. VIII. Синтез 2-окси-5-изотиуронийметилтиазолина // Журн. общей химии. 1964. Т. 34. № 2. С. 557–560.
61. *Анищенко А. Ф., Володкович С. Д., Мельников Н. Н., Шуваева Т. К.* Из области органических инсектофунгицидов. XCV. О получении некоторых эфиров полихлорбициклогептенил-метилдитиокарбоновой и тиокарбаминовой кислот // Журн. общей химии. 1966. Т. 36. № 4. С. 641–645.
62. *Sterlin S. R., Dyatkin B. L., Zhuravkova L. G., Knunyants I. L.* Reaction of perfluoroisobutylene with potassium thiocyanate // Izv. Akad. Nauk SSSR. Ser. Khim. 1969. Vol. 18. N 5. P. 1079–1081.

63. *Добош А. А., Смоланка И. В., Хрипак С. М.* О взаимодействии 2-амино-3-карбэтокситиофенов с 2,3-дибромпропилизотиоцианатом // Химия гетероцикл. соединений. 1974. № 1. С. 134.
64. *Хрипак С. М., Смоланка І. В.* Синтез 2-R-аміно-5-бромметилтіазоліну-2 та його похідних // Укр. хім. журн. 1971. Т. 37. № 1. С. 92–94.
65. *Ткаченко С. Е., Пушин А. Н., Федосеев В. М.* Направление присоединения аминов к 2,3-дибромпропилизотиоцианату // Журн. общей химии. 1987. Т. 57. № 10. С. 2400–2401.
66. *Dixon A. E.* The chemistry of dibromopropylthiocarbimide; and the action of bromine and of iodine upon allylthiourea // J. Chem. Soc. 1896. Vol. 69. P. 17–35.
67. *Федосеев В. М., Евдокимов Ю. М.* S-Производные тиомочевины. IX. Синтез бромгидратов 2-алкил(арил-) и 2-диалкиламино-5-(изотиуронийбромид)-метил-Δ^2-тиазолинов // Журн. общей химии. 1964. Т. 34. № 5. С. 1551–1556.
68. *Raasch M. S.* Annelations with tetrachlorothiophene 1,l-dioxide // J. Org. Chem. 1980. Vol. 45. N 5. P. 856–867.
69. *Yamada A., Kitamura H., Yamaguchi K. et al.* Development of chemical substances regulating biofilm formation // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1997. Vol. 70. N 12. P. 3061–3069.
70. *Berglund M., Dalence-Guzman M. F., Skogvall S., Sterner O.* SAR studies of capsazepinoid bronchodilators 3: the thiourea part (coupling region) and the 2-(4-chlorophenyl)ethyl moiety (C-region) // Bioorg. Med. Chem. 2008. Vol. 16. N 5. P. 2529–2540.

SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF ALIPHATIC HALOGENOISOTHIOCYANATES

V. Karpyak, M. Obushak, R. Lytvyn, O. Lesyuk

Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, UA-79005 Lviv, Ukraine
e-mail: vvkarpyak@gmail.com

Methods of obtaining and the reactions of aliphatic α-, β-, γ- and δ-halogenoisothiocyanates, di- and polyhalogenoisothiocyanates were systematized. A reactivity of different types of halogenoisothiocyanates with a wide range of reagents has been analyzed. Is given path transformations of halogenoisothiocyanates, their use in the synthesis of polyfunctional organic compounds and heterocycles.

Key words: aliphatic α-, β-, γ- and δ-halogenoisothiocyanates, di- and polyhalogenoisothiocyanates, synthesis, reactivity, cyclization, heterocycles.

Стаття надійшла до редколегії 02.11.2015
Прийнята до друку 12.01.2016