VILNIAUS UNIVERSITETAS
CHEMIJOS IR GEOMOKSLŲ FAKULTETAS
CHEMIJOS INSTITUTAS
ORGANINĖS CHEMIJOS KATEDRA

Silvija Juciutė
Chemija
Bakalauro baigiamasis darbas

2-FENIL-4*H*-1,3-OKSAZIN-4-TIONO KONDENSUOTŲ SU CIKLOALKANAIS DARINIŲ SINTEZĖ

Darbo vadovas (-ė)
asist. dr. Sigita Višniakova

_____
(leidimas ginti, data, parašas)

Darbo įteikimo data _____
Registracijos Nr. _____

Vilnius 2020

VILNIUS UNIVERSITY
FACULTY OF CHEMISTRY AND GEOSCIENCES
INSTITUTE OF CHEMISTRY
ORGANIC CHEMISTRY DEPARTMENT

Silvija Juciutė
Chemistry
Bachelor thesis

SYNTHESIS OF 2-PHENYL-4*H*-OXAZINE-4-THIONE DERIVATIVES CONDENSED WITH CYCLOALKANES

Scientific adviser
assist. dr. Sigita Višniakova

_____
(permission to defend, date, signature)

Date of submission _____
Registration No. _____

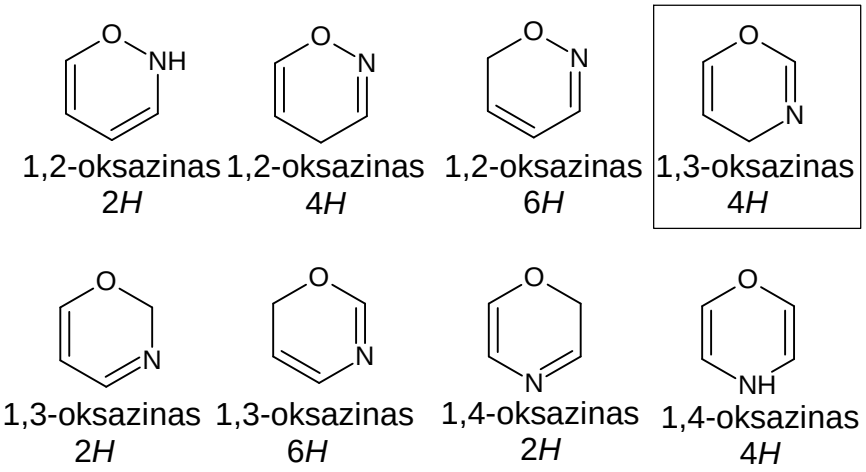
Vilnius 2020

TURINYS

ĮVADAS 4
1 LITERATŪROS APŽVALGA 5
1.1 Enaminų gavimas 5
1.2 Acil izotiocianatų gavimo reakcijos 7
1.3 Acil izotiocianatų reakcijos 9
2 REZULTATŲ APTARIMAS 16
2.1 Benzoil izotiocianato sintezė 16
2.2 Enaminų sintezė 16
2.3 Heterociklų formavimas 18
2.4 Planuotos atlikti reakcijos 23
3 EKSPERIMENTINĖ DALIS 25
3.1 Benzoil izotiocianato sintezė 25
3.2 1-morfolino-1-cikloheksenо sintezė 25
3.3 1-morfolinocikloheksen-3-onas 26
3.4 4,4'-biciklo[3.3.1]nona-2,6-dien-2,6-diildimorfolino sintezė 26
3.5 2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,3-benzoksazin-4-tiono sintezė 27
3.6 7-(morfolin-4-il)-2-fenil-5,6,9,10-tetrahidro-4*H*-6,10-metanociklookta[e][1,3]oksazin-4-tiono sintezė 28
IŠVADOS 29
LITERATŪROS SĄRAŠAS 30
SANTRAUKA 33
SUMMARY 34

ĮVADAS

Oksazinas tai heterociklinis junginys, turintis azoto ir deguonies atomus viename cikle. Šis fragmentas gali turėti iš viso 8 skirtingus izomerus (keletas iš jų pavaizduota 1 pav.). Naujų oksazino sintezės būdų paieška ir esamų metodikų tobulinimas nepraranda aktualumo šių dienų organinėje chemijoje. Šis heterociklas sulaukia nemažai dėmesio, nes jo dariniai pasižymi labai įvairiomis farmakologinėmis savybėmis, kaip antai antimikrobinės [1], priešgrybelinės [2], priešuždegiminės [3], priešvėžinės medžiagos [4], antidepresantai [5], vaistai nuo ŽIV [6].



1 pav. Oksazino heterociklai.

Nors įvairių oksazinų pritaikymas išnagrinėtas plačiai, 2-fenil-4*H*-1,3-oksazin-4-tiono fragmentą turinčių medžiagų biologinis aktyvumas nėra labai ištirtas. Tačiau šis junginys yra palankus kitų heterociklinių fragmentų formavimui. Pasitelkus palyginti nesudėtingus reagentus, 2-fenil-4*H*-1,3-oksazin-4-tionai gali būti paversti į įvairius piridino [7] ar pirimidino [8] darinius, kurie gali pasižymėti labai skirtingu biologiniu aktyvumu [9, 10].

Literatūroje galima rasti šaltinių, kaip iš 2-fenil-4*H*-1,3-oksazin-4-tiono vienos ar kelių stadijų metu galima gauti imidazolino ar oksazolino darinius [11]. Oksazolinas yra oksazino penkianaris analogas, todėl nėra keista, kad jis taip pat turi antimikrobinių, priešuždegiminių ar kitų savybių, būdingų oksazinui [12]. Tuo tarpu imidazolino fragmentą turintys junginiai yra potencialūs α_1–adrenoceptorių, kurie susiję su kraujo spaudimo reaguliavimu, blokatoriai [13].

2-fenil-4*H*-1,3-oksazin-4-tionui reaguojant su hidrazinu susidaro 1,2,4-triazolai, kurie yra svarbūs medicininėje chemijoje [14]. Yra nemažai vaistų, į kurių sudėtį įeina šis heterociklinis fragmentas.

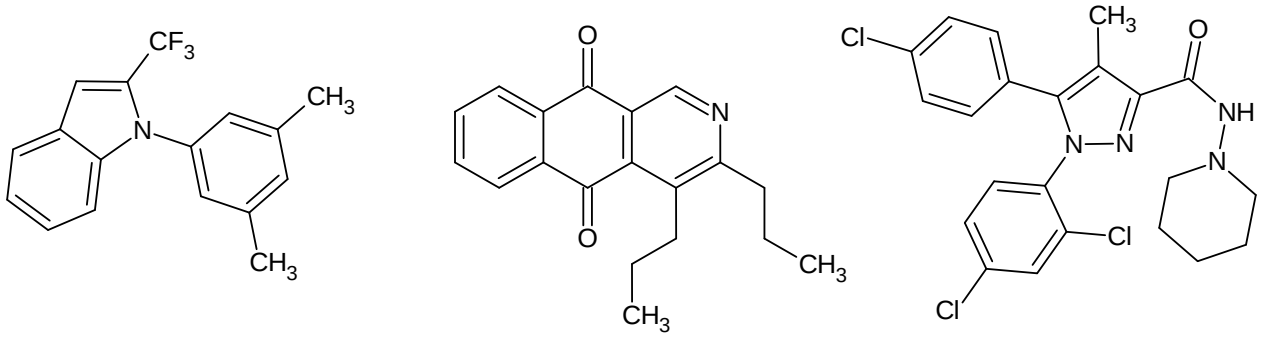
Taigi, žinant efektyvų 2-fenil-4*H*-1,3-oksazin-4-tiono darinių sintezės būdą būtų galima ne tik ištirti oksazino žiedui būdingas farmakologines savybes, bet atlikus struktūrinius pakeitimus gauti eilę kito tipo heterociklų, pasižyminčius biologiniu aktyvumu.

Šio darbo tikslas buvo panaudojant benzoil izotiocianatą ir įvairių morfolino enaminus susintetinti 2-fenil-4*H*-1,3-osazin-4-tiono darinius.

1 LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Enaminų gavimas

Enaminai – nesočiosios organinės medžiagos, kurios gali dalyvauti įvairaus tipo reakcijose. Panaudojant enaminus galima gauti skirtingus heterociklinius junginius, kurie naudojami farmacijos pramonėje. Vaistų kūrimas yra visada aktuali tema [15–18]. 2 pav. pavaizduota keletas medžiagų, susintetintų panaudojant enaminus.

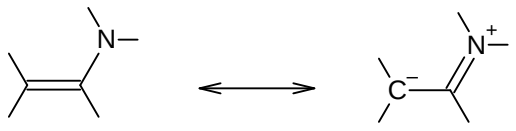


a) b) c)

2 pav. Heterociklai, suformuoti panaudojant enaminus: a) 1-(3,5-dimetilfenil)-2-(trifluormetil)-1*H*-indolas; b) 3,4-dipropilbenzo[*g*]isochinolin-5,10-dionas; c) vaistinė medžiaga rimonabantas.

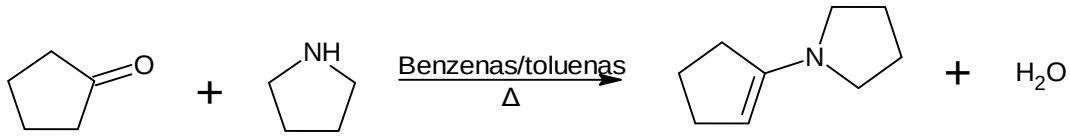
Pavyzdžiui, indolas yra gamtoje natūraliai randamas fragmentas, kuris įeina ir į būtinosios aminorūgšties triptofano struktūrą. Izochinolino dariniai pasižymi biologiniu aktyvumu ir antibakterinėmis savybėmis. Rimonabantas yra vaistas, skirtas nutukimui gydyti.

Enaminai yra palankūs reagentai heterociklų formavimui dėl kelių priežasčių. Pirmiausia, jų struktūroje galima įžvelgti dvi hetrociklinio karkaso kraštines, o tai labai patogu. Azoto atomo orbitalės, kurios aminuose įprastai būna sp^3 hibridizacijos, pereina į sp^2 hibridizaciją, būdingą alkenams, kad laisva azoto elektronų pora būtų pilnai delokalizuota π–sistemoje. Šie pokyčiai aiškiai stebėti nagrinėjant enaminų rezonansines formas. Vienoje iš jų matyti, kad β anglies atomas gali dalyvauti reakcijose su elektrofilais, o azotas įgauna teigiamą krūvį (1 schema). Dėl šių savybių enaminai yra puikūs sintonai heterociklų formavimui.



1 schema

Enaminai dažniausiai sintetinami vykdant ketonų arba aldehidų ir antrinių aminų kondensaciją. Literatūroje aprašytas Stork‘o metodas, kai kondensacijos reakcija vykdoma šalinant susidarantį vandenį [19]. Paprastai vandens pašalinimas iš reakcijos mišinio atliekamas kaitinant toluene, benzene ar ksilene su Dino – Starko (Dean – Stark) perėjimu. Vystančios reakcijos pavyzdys pateiktas 2 schemoje.



1 2 3

2 schema

Kad kondesacijos reakcija vyktų greičiau, pridedama katalizatoriaus, pvz. p–toluensulfoninės rūgšties. Ji sukuria silpnai rūgštinę terpę. Dažniausiai katalizatorius reikalingas, kai naudojami mažai baziniai aminai (pvz. morfolinas, piperidinas). 1 lentelėje pateikta enaminų sintezės reakcijos sąlygų pavyzdžių.

1 lentelė. Enaminų sintezėje naudoti ketonai ir aminai, reakcijų sąlygos bei gautų enaminų išeigos.

Eil. Nr.	Ketonas	Aminas	Katalizatorius	Reakcijos laikas	Išeiga, %
1	Ciklopentanonas	Pirolidinas	–	5–8 val.	80–90
2	Cikloheksanonas	Pirolidinas		5–8 val.	85–90
3	Ciklopentanonas	Morfolinas		5–8 val.	80–90
4	Cikloheksanonas	Morfolinas		5–8 val.	85
5	2-metilcikloheksanonas	Pirolidinas		48 val.	77
6	3-metilcikloheksanonas	Morfolinas		35 val.	86
7	Heptan-4-onas	Morfolinas	p-toluensufoninė rūgštis	250 val.	65
8	Penten-3-onas	Pirolidinas		175 val.	22
9	Cikloheksanonas	Morfolinas	$TiCl_4$	5 min	86
10	Kamparas			44 val.	80
11	Acetofenonas			10 min	88
12	4-metoksiacetofenonas	Morfolinas	$TiCl_4$	30 min	77
13	4-nitroacetofenonas			3 min	96
14	Ciklooktanonas	Pirolidinas	Molekuliniai sietai	1–10 val.	82
15	Ciklooktanonas	Morfolinas			88
16	Cikloheptanonas	Pirolidinas			80
17	Cikloheptanonas	Morfolinas			87
18	Acetofenonas	Pirolidinas			77

Kaip matyti iš 1 lentelėje pateiktų duomenų (1–8 eilutės) cikliniai ketonai reaktingesni sintetinant enaminus nei acikliniai ketonai, kuriems reikalingas labai ilgas reakcijos laikas (ciklinių ketonų atveju enamino formavimo reakcija paprastai trunka nuo 35 iki 50 kartų trumpiau). Dar matyti, kad susidarančio enamino išeigai įtakos turi steriniai trukdžiai: 2-metilcikloheksanonas duoda mažesnę išeigą (77 %) nei 3-metilcikloheksanonas (86 %).

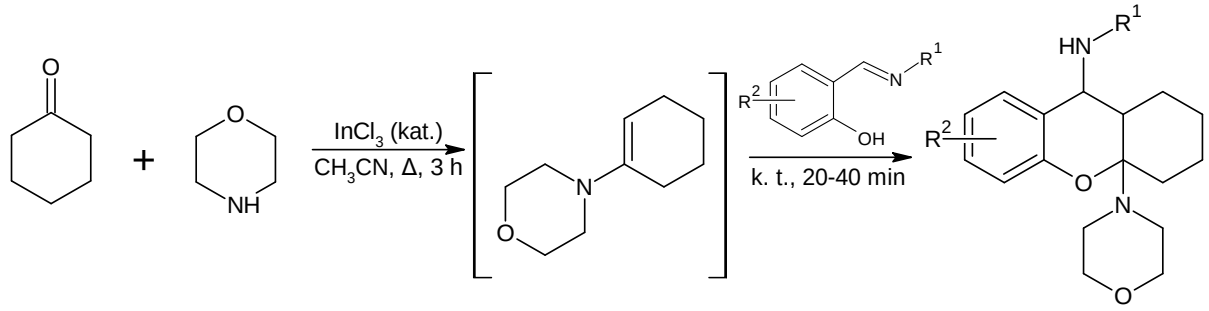
Dar vieną enaminų gavimo metodą aprašė Carlson ir kiti. Mokslininkų aprašytoje sintezėje vanduo, susidarantis reakcijos metu, yra surišamas panaudojant $TiCl_4$ [20]. Titano tetrachloridas pirmiausia sudaro kompleksinį junginį su aminu. Į amino ir $TiCl_4$ kompleksą supylus karbonilinio

junginio tirpalą daugeliu atveju labai greitai (per 3–30 min, išskyrus naudojant kamparą, tada produktas gaunamas po 44 valandų) susidaro norimas enaminas.

Iš 1 lentelės duomenų (9–13 eilutės) matyti, kad šiuo būdu gaunamų enaminų išeigos nestipriai priklauso nuo karboniliniame junginyje esančių pakaitų ir jos svyruoja nuo 77 iki 96 %. Tik galima pastebėti, kad esant akceptoriniams pakaitams (acetofenone esanti nitro grupė) pasiekiamos šiek tiek geresnės išeigos, nei naudojant reagentus su donorinėmis grupėmis (pvz. 4-metoksiacetofenonas).

Westheimer ir kiti aprašytoje enaminų sintezėje panaudojo Linde 5 Å molekulinius sietus [21]. Vykstančioje kondensacijos reakcijoje išsiskiriantis vanduo adsorbuojasi molekulinių sietų porose ir taip efektyviai yra pašalinamas iš reakcijos mišinio. Eksperimente aprašyti enaminai gauti neblogomis išeigomis (77–88 %). Kaip matyti iš 1 lentelėje pateiktų duomenų (14–18 eilutės) gaminant enaminus iš ciklooktanono ar cikloheptanono didesnė išeiga gaunama, kai kaip aminas naudojamas morfolinas, o ne pirolidinas (išeigų skirtumas 6–7 %).

Literatūroje yra duomenų, kad enaminai gali būti sėkmingai generuojami *in situ*. Anniyappan ir kiti susintetino 1-(4-morfolino)-cyclohekseną iš cikloheksanono ir morfolino, kai reakcijos mišinyje buvo $InCl_3$ [22]. Neišsikiriant gauto enamino sėkmingai buvo atlikta reakcija heksahidroksanten-9-N-arilamino dariniams gauti (3 schema). Tikslinių produktų išeigos labai geros ir siekė nuo 82 iki 96 %. Tai rodo, kad tarpinis produktas enaminas taip pat susidarė puikiomis išeigomis.

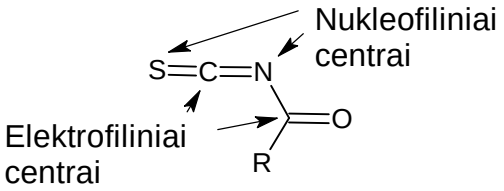


3 schema

Apibendrinant enaminų sintezės metodus galima pastebėti, kad beveik visais atvejais enaminai gaunami puikiomis išeigomis, tačiau vandens pašalinimui naudojant $TiCl_4$ reakcija įvyksta žymiai greičiau, nei kaitinant benzene/toluene su katalizatoriumi p-toluensulfonine rūgštimi ar panaudojant molekulinius sietus. Be to, panaudojant titano tetrachloridą įmanoma gauti stipriai erdviškai apribotus (pvz. kamparo) enaminus. Nors titano tetrachloridas yra pranašesnis katalizatorius, tačiau dažniausiai stengiamasi išvengti jo panaudojimo dėl jo kenksmingumo aplinkai ir žmogui [23].

1.2 Acil izotiocianatų gavimo reakcijos

Acil izotiocianatai (3 pav.) yra pakankamai dažnai naudojami reagentai organinėje sintezėje. Jie labai naudingi formuojant heterociklus dėl kumuliuotos heteroatomų sistemos (–N=C=S). Acil izotiocianatai reaguoja su įvairiomis medžiagomis. Reakcijų įvairovę lemia tai, kad juose yra du elektrofiliniai ir du nukleofiliniai centrai.



3 pav. Acil izotiocianato struktūra.

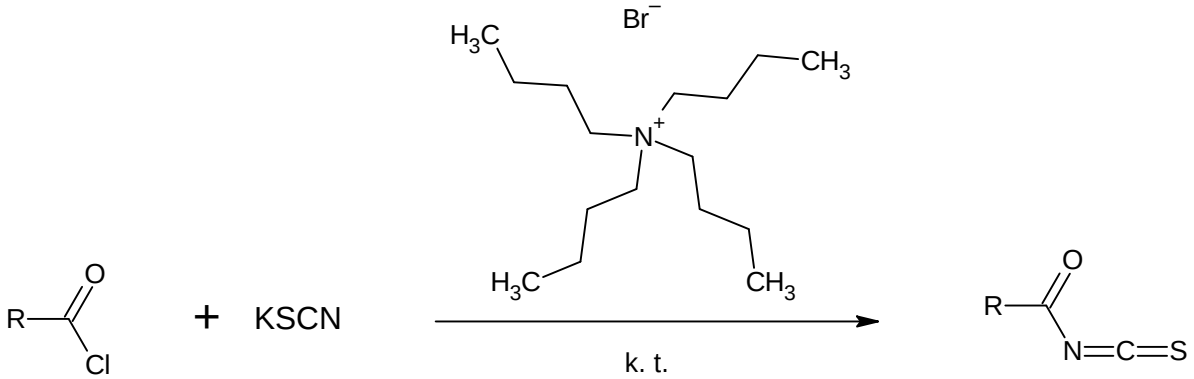
Klasikinis būdas acil izotiocianatų gavimui yra acil chloridus veikti švino, kalio ar amonio tiocianato druskomis (4 schema).



$X=NH_4^+, K^+, Pb^{2+}$.

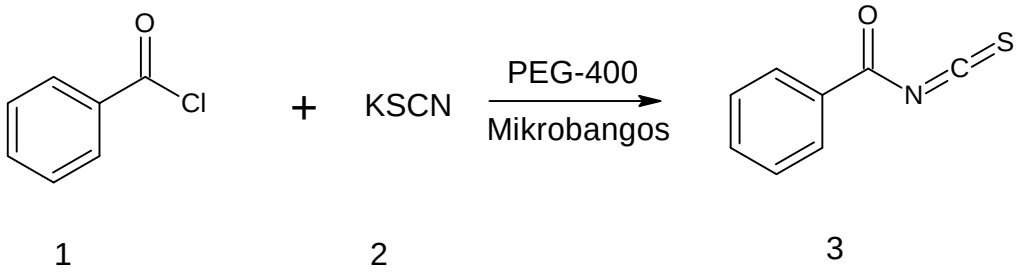
4 schema

Daugelis sintezės modifikacijų remiasi 5 schemoje pavaizduota reakcija. Mokslininkai bando atrasti geriausias sąlygas acil izotiocianatų sintezei. Vieną iš galimų būdų aprašė Reeves ir kiti [24]. Tyrėjai panaudojo fazių pernašos katalizę. Vandeninis KSCN tirpalas buvo maišomas su acil chlorido tirpalu benzene kambario temperatūroje. Kaip fazių pernašos katalizatorius buvo naudojamas tetrabutilamonio bromidas. Reakcijos schema pateikta žemiau (5 schema).



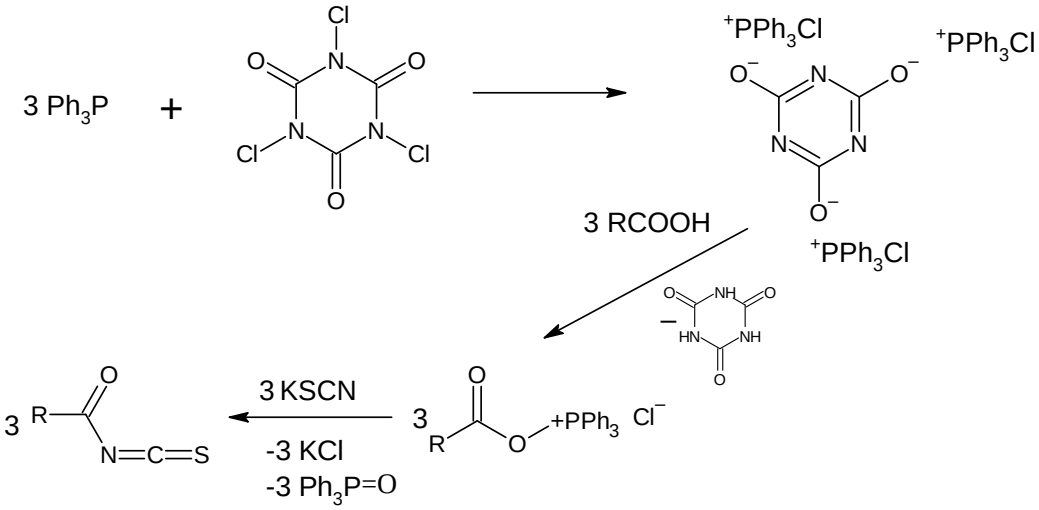
5 schema

Dar vienas panašus metodas, pasitelkiant fazių pernašą, aprašytas Wei ir kitų [25]. Jie panaudojo PEG–400. Skirtumas nuo prieš tai aprašyto metodo yra tas, kad šiuo atveju mokslininkai naudojo ir mikrobangas. Be to, reakciją atliko nenaudodami tirpiklio (6 schema).



6 schema

Acil izotiocianatus galima sintetinti ne tik iš acil chloridų, bet ir iš atitinkamų karboksirūgščių. Gaminant acil izotiocianatus šiuo būdu karboksirūgštis yra aktyvuojama paprastai ją paverčiant acil chloridu veikiant $POCl_3$. Tada pridėjus metalų (kalio, švino ar aminio) tiocianato susidaro acil izotiocianatas. Karboksirūgštis galima veikti iš karto ką tik paruoštu ir $PO(NCS)_3$ ir taip pat gauti acil izotiocianatą [26]. Toliau yra aprašytas patobulintas izotiocianatų gavimo metodas, pagrįstas panašiu karboksirūgščių aktyvavimu. Gaminant acil izotiocianatus šiuo metodu atitinkama karboksirūgštis yra aktyvuojama trifenilfosfino ir trichlorizocianuro rūgšties reakcijos produkto (7 schema) [27].



7 schema

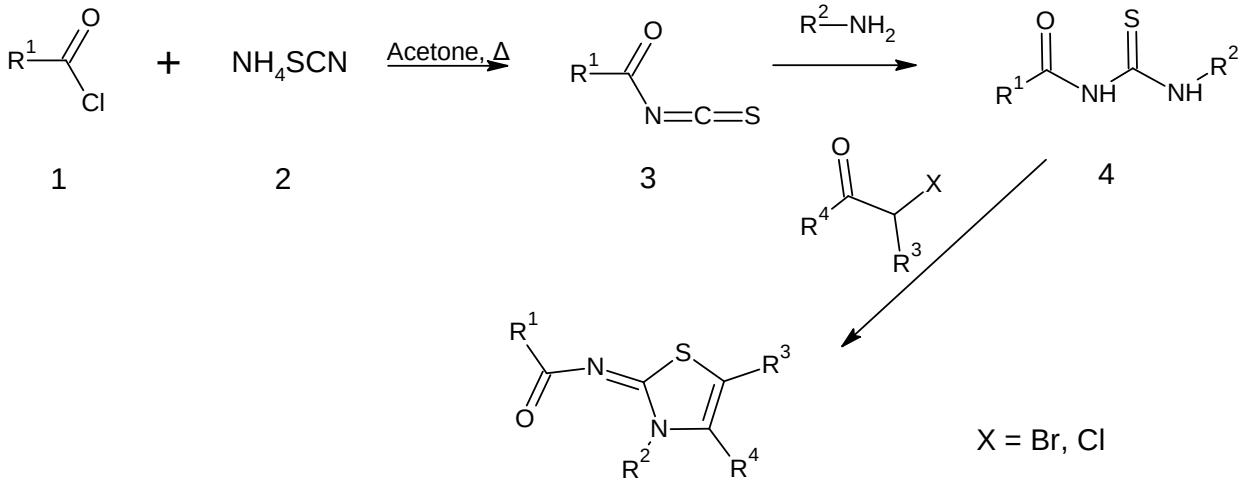
Susidarius tarpiniam karboksirūgšties dariniui į reakcijos mišinį pridedama kalio rodanido. Gaunamas acil izotiocianatas. Šis metodas pakankamai efektyvus, nes viena trichlorizocianuro rūgšties molekulė gali aktyvuoti tris karboksirūgšties molekules.

Apibendrinant galima teigti, kad visi aptarti metodai yra tinkami acil izotiocianatų sintezei. Nors visais atvejais produktai gaunami neblogomis išeigomis, galima išskirti būdus panaudojant mikrobangas ar karboksirūgštis, kurių metu išskiriamų acil izotiocianatų išeigos siekia 90 ir daugiau procentų.

1.3 Acil izotiocianatų reakcijos

Kaip jau anksčiau buvo minėta acil izotiocianatai labai svarbūs reagentai formuojant heterociklus. Įmanomos reakcijos, kai gaunami tiek penkianariai, tiek šešianariai heterociklai.

Literatūroje aprašyti gauti heterociklai 3-alkil-3*H*-tiazolinai [28]. Jie gaunami acil izotiocianatus kaitinant su α–halogenkarboniliniais junginiais. Pirmiausia *in situ* generuojamas acil izotiocianatas iš atitinkamo acilchlorido **1** ir amonio rodanido (tiocianato) **2**, juos kartu šildant acetone (8 schema). Tada neišskiriant gauto acil izotiocianato **3** pridedama amino ir reakcijos metu gaunama aciltiourėja **4**. Ją ir α–halogenkarbonilinį darinį kaitinant toluene arba benzene su Dino–Starko (Dean–Stark) atšaka šalinant vandenį gaunami tiksliniai produktai **5**.



1 2 3 4 5

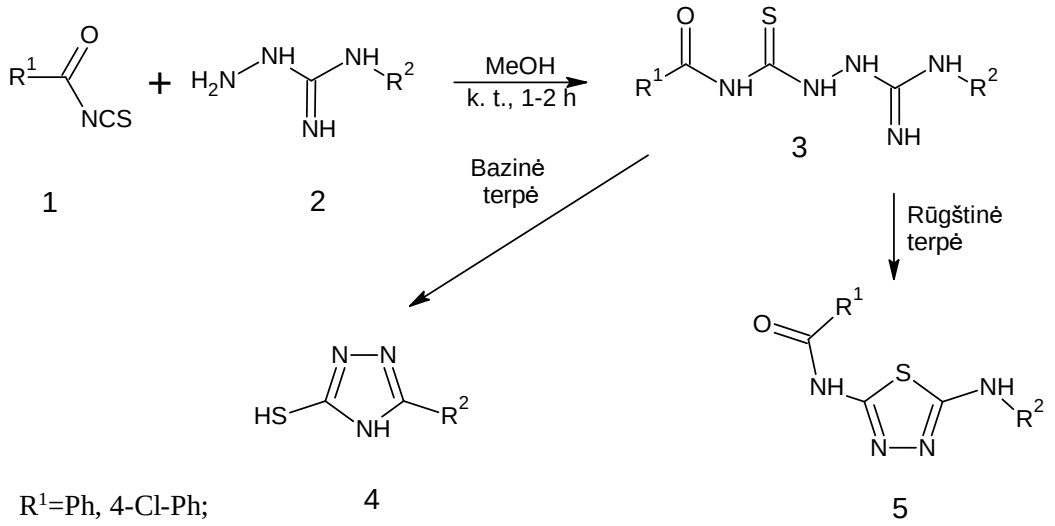
8 schema

Gauto produkto **5** išeiga nelabai priklauso nuo R^1 pakaitų, kurie gali būti tiek donoriniai, tiek akceptoriniai, ir svyruoja nuo 60 iki 95 %. Tiesa, kai pakaitas R^1=Me, tai tikslinis produktas **5** nebuvo gautas. Labiausiai išeigos priklauso nuo R^2 pakaitų, kurie labai įvairūs. 2 lentelėje pateikta keletas visų pakaitų pavyzdžių su išeigomis.

2 lentelė. 3–alkil–3*H*–tiazolinų pakaitai ir išeigos.

R^1	**R^2**	**R^3**	**R^4**	**Išeiga, %**
4–CN–C_6H_4–	Izopropil	CO_2Et	Me	77
4–MeO–C_6H_4–	Izopropil	CO_2Et	Me	92
4–NO_2–C_6H_4–	Izopropil	CO_2Et	Me	86
4–CN–C_6H_4–	Ph	CO_2Et	Me	40
4–CN–C_6H_4–	Izopentil	CO_2Et	Me	77

Vieni iš gaunamų penkianarių heterociklų yra 1,3,4 – triazolai. Kurzer aprašė acilizotiocianatų reakciją su aminoguanidinu (9 schema). Reakcija atliekama santykiu 1:1 ir gaunami tarpiniai produktai amidinotiosemikarbazidai labai geromis išeigomis. Prisijungimas vyksta per reaktingesnę hidrazino grupę. Junginiai **3** veikiami bazinėmis arba rūgštinėmis sąlygomis ir gaunami **4** arba **5** junginiai. Bazinėmis sąlygomis geromis išeigomis (80 – 90 %) susintetinami 1,3,4-triazolai, o rūgštinėmis – 1,3,4-tiodiazolai, kurių išeigos žymiai prastesnės (35 – 45 %).

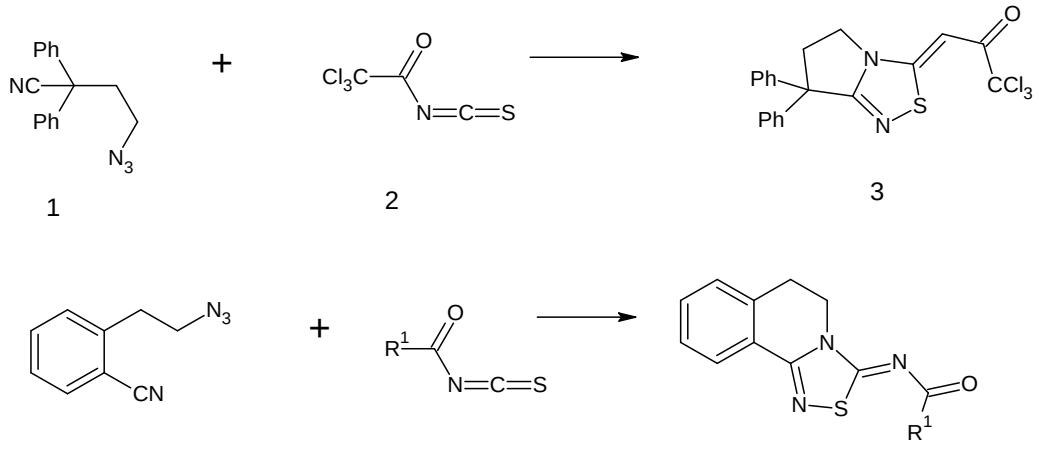


1 2 3 4 5

R^1=Ph, 4-Cl-Ph;
R^2=Ph.

9 schema

Kitas heterociklų formavimo pavyzdys aprašytas L'abbe ir kitų [29]. Yra žinoma, kad azidai reaguoja su acil izotiocianatų C=S grupe ir gaunami dihidro-1,2,4-tiadiazolimino dariniai. Reakcija vyksta per tarpinių junginių susidarymą. Yra manoma, kad tie junginiai yra nestabilūs ir po savaiminių persitvarkymų gaunami tiksliniai junginiai **3** ir **6a,b**. Iš 10 schemos matyti, kad reakcijoje dalyvauja ir CN funkcinė grupė. Tiesa, išeigos vidutinės (28–46 %).



1 2 3

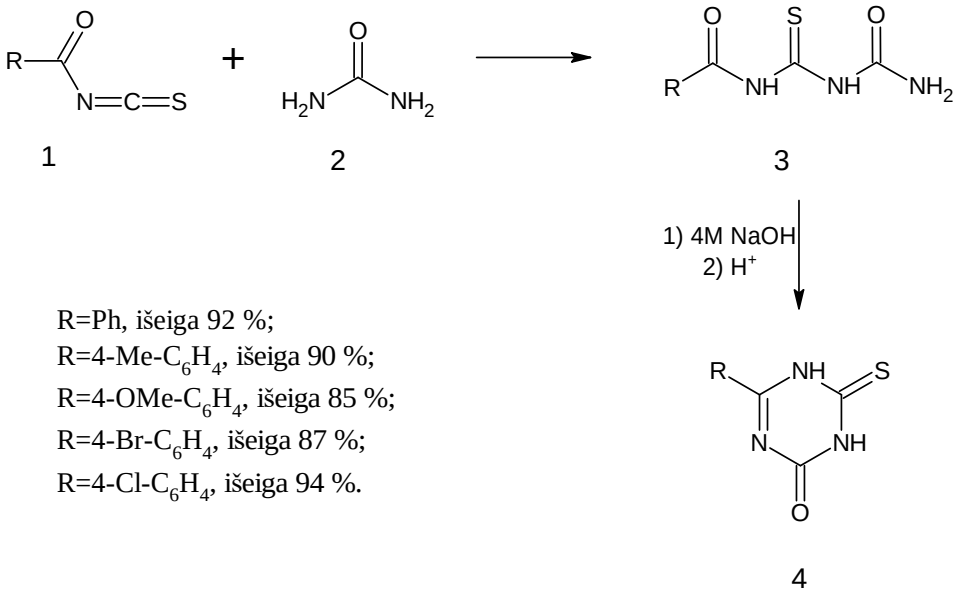
4 5a,b 6a,b

5,6a: R^1=Ph, išeiga 41 %.
5,6b: R^1=CCl_3, išeiga 46 %.

10 schema

Aukščiau aptarti atvejai parodo penkianarių heterociklinių junginių gavimą naudojant acil izotiocianatus. Tačiau yra daug aprašytų metodų, šešianariams ciklams formuoti. Basyouni ir kiti aprašė acil izotiocianato ir urėjos reakciją, kurios metu gauti 1,3,5-triazintiono dariniai (11 schema) [30]. Pirmiausia, acil izotiocianatą **1** veikiant urėja **2** susidaro tarpiniai monoaduktai **3**. Ištirpinus

juos etanolyje ir paveikus natrio šarmo tirpalu gaunami tiksliniai produktai **4**. Jų išeigos geros ir nelabai priklauso nuo acil izotiocianato pakaitų.



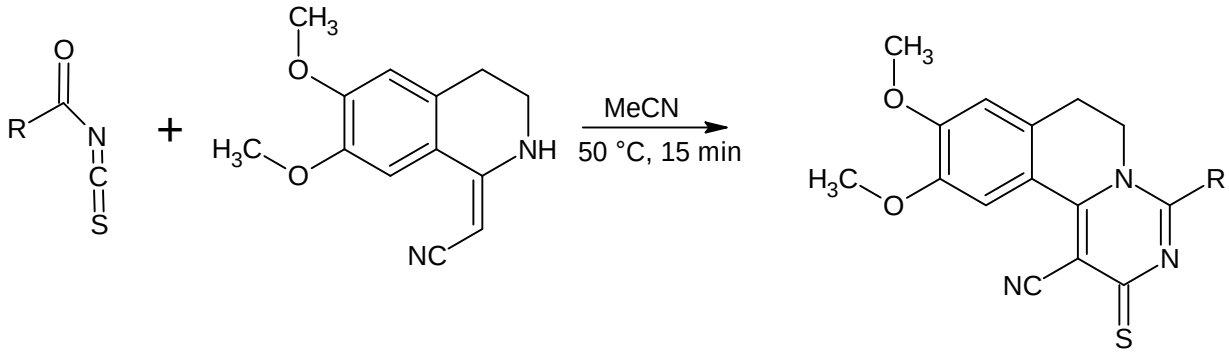
1 2 3

R=Ph, išeiga 92 %;
R=4-Me-C_6H_4, išeiga 90 %;
R=4-OMe-C_6H_4, išeiga 85 %;
R=4-Br-C_6H_4, išeiga 87 %;
R=4-Cl-C_6H_4, išeiga 94 %.

4

11 schema

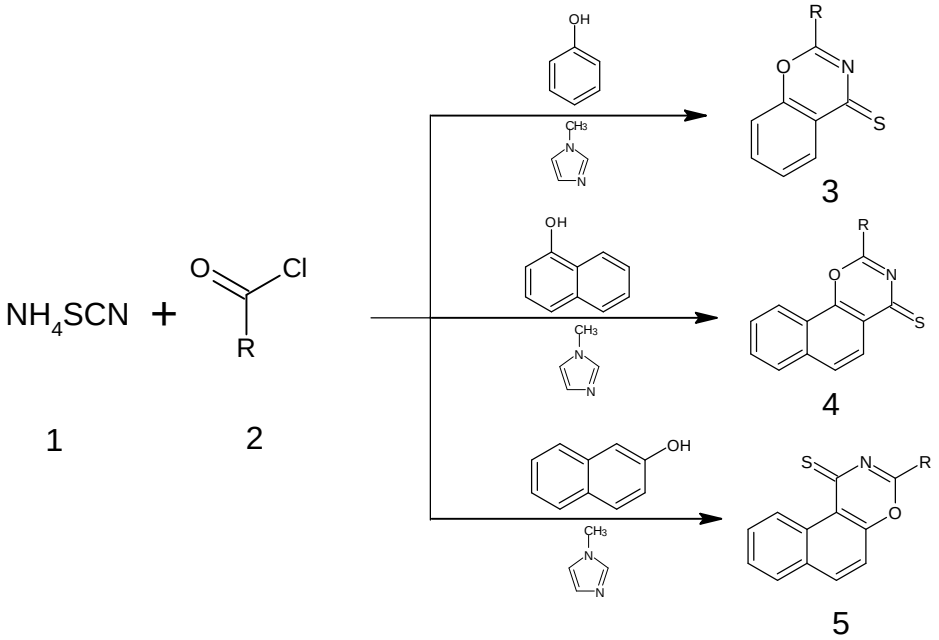
Aprašytas ir metodas, kai gauti tioksodihidropirimidoizochinolino dariniai, turintys papildomą CN funkcinę grupę (12 schema) [31]. Tyrimo autorių teigimu, junginiai **3** yra natūralių alkaloidų analogai, todėl galima tikėtis, kad tai biologiškai aktyvios medžiagos. Junginys **2** ištirpinamas acetonitrile, veikiamas acil izotiocianatu **1** ir reakcijos mišinys kaitinamas. Geromis išeigomis gauti tiksliniai produktai **3**. Be to, šiuo atveju CN grupė nedalyvauja reakcijoje.



1 2 3

12 schema

Khalilzadeh ir kitų aprašytame metode acil izotiociantas yra generuojamas *in situ* nenaudojant tirpiklio (13 schema) [32]. Į amonio tiocianatą pilamas acilchloridas reakcijos mišinį maišant karšto vandens vonioje. Tada supilamas fenolis arba atitinkamas naftolis ir įdedamas katalizinis kiekis N-metilimidazolo, kuris tikėtina aktyvuoja acil izotiocianatą. Reakcijos produktai 1,3-oksazinai (**3–5**) gauti neblogomis išeigomis.



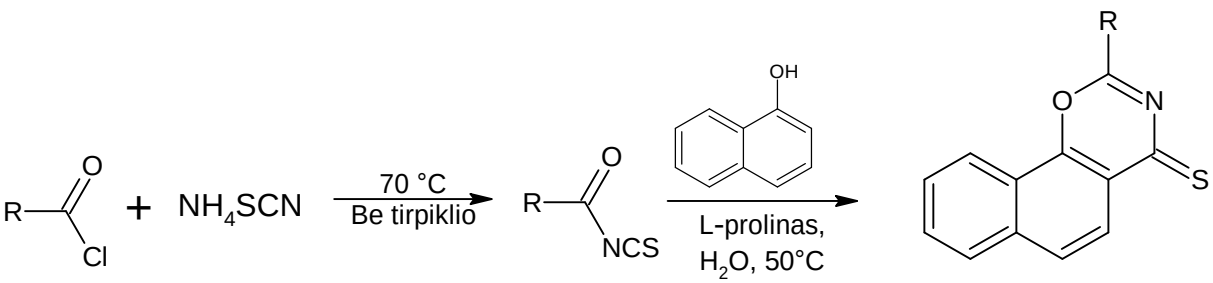
13 schema

Iš 3 lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad išeigos yra geros naudojant ir akceptorinius, ir donorinius pakaitus. Vienintelis ryškus išeigos sumažėjimas stebimas, kai imamas 4-Cl-C_6H_4 pakaitas (56 arba 65 %). Be to, visų produktų ^{13}C BMR spektruose matomas pikas ties daugmaž 200 ppm, kuris būdingas anglies atomui, susijungusiam su siera (C=S).

3 lentelė. 1,3–oksazino darinių išeigos.

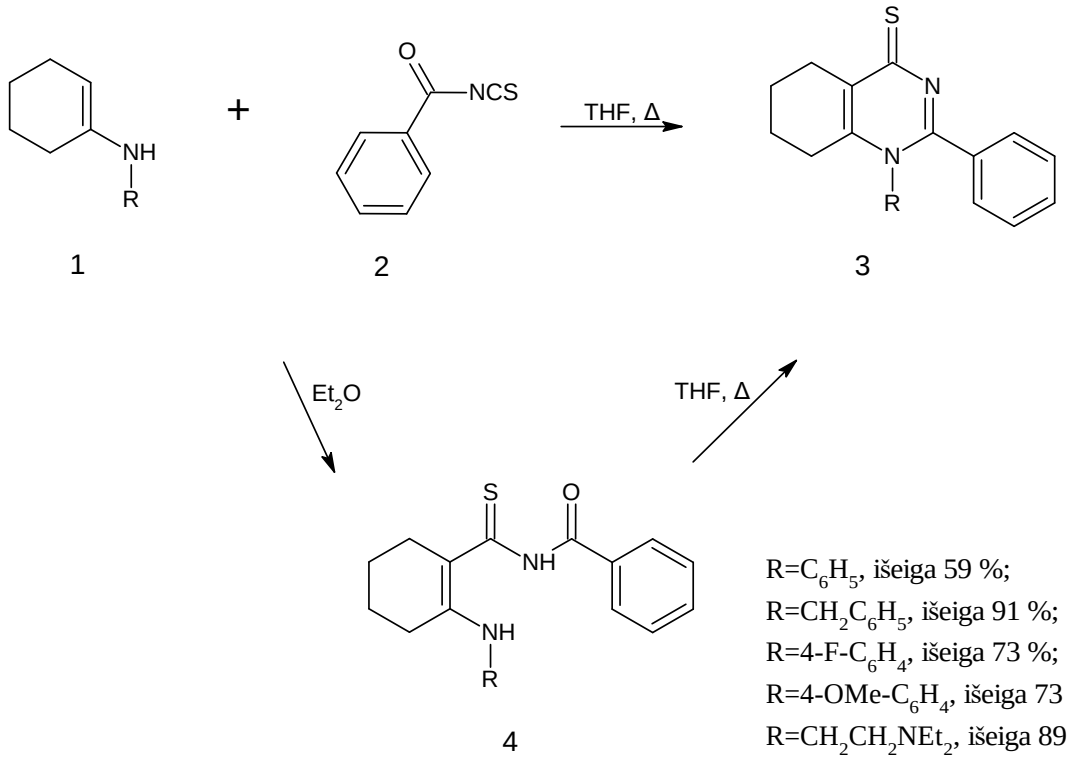
R	**Išeiga, kai reakcija vykdoma su 1-naftoliu**	**Išeiga, kai reakcija vykdoma su 2-naftoliu**	**Išeiga, kai reakcija vykdoma su fenoliu**
C_6H_5	95	90	85
4-NO_2-C_6H_4	93	93	90
4-Me-C_6H_4	92	89	–
4-Br-C_6H_4	98	96	–
4-Cl-C_6H_4	65	56	–

Labai panašus sintezės kelias aprašytas Mohebat ir kitų [33]. Mokslininkų aprašytame metode vietoj katalizatoriaus N–metilimidazolo naudojamas vandeninis L–prolino tirpalas.



14 schema

Carney ir kiti aprašė benzoilizotiocianato reakcijas su enaminais (15 schema) [34]. Benzoilizotiocianatas reaguoja su enaminų dvigubąja jungtimi, prie kurios jis prisijungia. Toliau gali įvykti ciklizacija. Ar susidarys heterociklas labai priklauso nuo reakcijos sąlygų. Jei enamino **1** ir benzoil izotiocianato **2** reakcija vykdoma tetrahidrofurane, tai ciklizacija vyksta savaime ir iš karto. Tačiau pakeitus THF į dietileterį pirmiausia įvyksta prisijungimas ir heterociklas nesusidaro. Tik gautą produktą ištirpinus ir kaitinant THF susidaro lauktas 1-pakeistas-5,6,7,8-tetrahidro-2-fenil-4-chinazolintionas **3**.



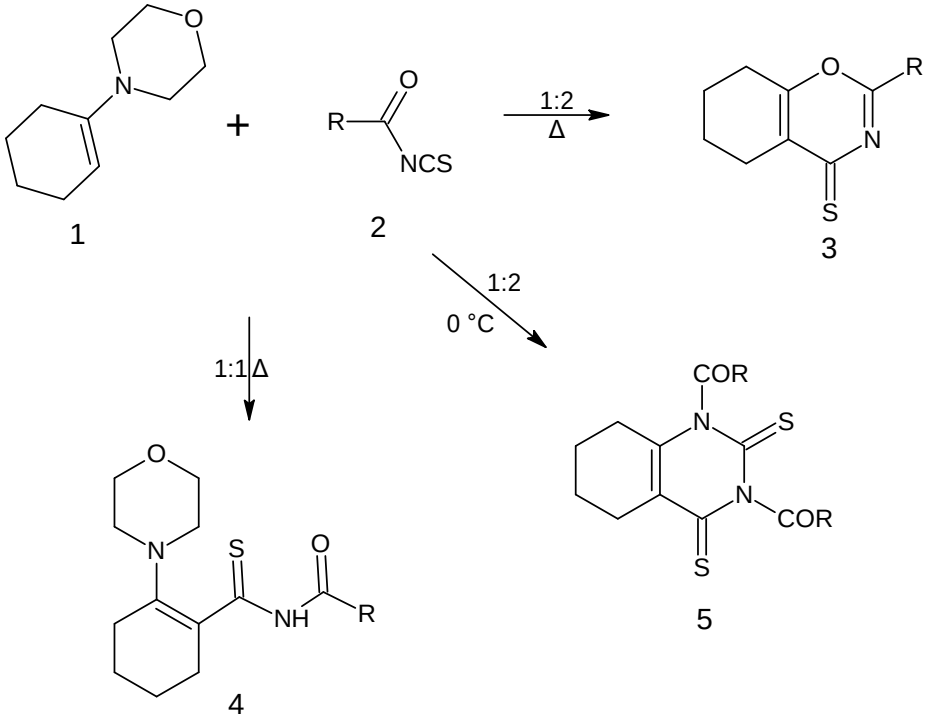
1 2 3

4

R=C_6H_5, išeiga 59 %;
R=$CH_2C_6H_5$, išeiga 91 %;
R=4-F-C_6H_4, išeiga 73 %;
R=4-OMe-C_6H_4, išeiga 73 %;
R=$CH_2CH_2NEt_2$, išeiga 89 %.

15 schema

Carney ir kitų aprašytoje sintezėje azoto atomas, esantis enamino fragmente, turi vandenilį. Kai enamine azotas turi tris pakaitus, reakcijoje su acil izotiocianatu susidaro kito tipo heterociklas. Tokį sintezės variantą aprašė Hunig ir Hubner [8], o vėliau plačiau išnagrinėjo Uher ir kiti [35]. Kaip ir anksčiau aprašytame metode acil izotiocianatas prisijungia prie enamino dvigubojo ryšio. Priklausomai nuo parinktų reakcijos sąlygų gali susidaryti keletas skirtingų produktų (16 schema).



16 schema

Produktai **3** ir **4** nesusidaro, jei reakcijos mišinys yra šaldomas, o junginys **5** negaunamas, jei reakcija atliekama kaitinant. 4 lentelėje pateikta junginių **3–5** išeigos, kai acil izotiocianate **2** yra skirtingi pakaitai.

4 lentelė. Produktų **3–5** išeigos, esant skirtingiems pakaitams.

Junginys	**Pakaitas**	**Išeiga, %**
3	C_6H_5	55
	4-NO_2-C_6H_5	35
	4-CH_3O-C_6H_5	30
4	C_6H_5	85
5	C_6H_5	30
	4-CH_3O-C_6H_5	42

Iš 4 lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad **3** junginiui geriausia išeiga gaunama, kai naudojamas benzoil izotiocianatas. Įvedus į benzeno žiedą pakaitų, ypač donorinių, išeiga stipriai sumažėja. **4** medžiaga gaunama geriausiai palyginus su kitom dviem. Produkto **5** išeiga pagerinama į benzeno žiedą įvedus metoksi grupę.

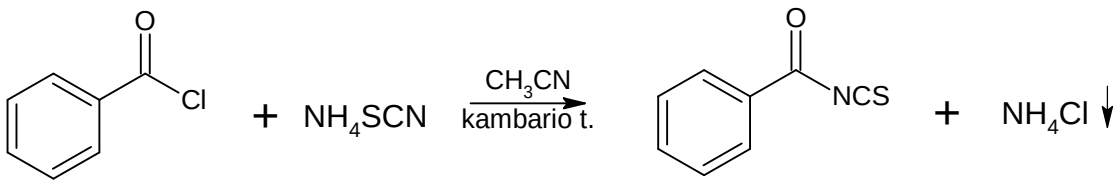
Taigi, acil izotiocianatai dalyvauja įvairių heterociklinių junginių formavimo reakcijose. Kaip matyti iš pateiktų reakcijų pavyzdžių, 4H-1,3-oksazin-4-tiono fragmentas gali būti gaunamas ne tik acil izotiocianatams reaguojant su fenoliu ar naftoliais (13–14 schemos), bet ir su enaminais (16 schema). Būtent šios reakcijos (benzoil izotiocianato su enaminais) atliktos ir ištirtos šiame darbe.

2 REZULTATŲ APTARIMAS

Iš pradžių buvo gauti benzoil izothiocianatas, cikloheksanono ir biciklo[3.3.1]nonan-2,6-diono enaminai, kurie buvo panaudoti heterociklų formavimui.

2.1 Benzoil izotiocianato sintezė

Benzoil izotiocianatas sintetintas iš benzoil chlorido ir amonio rodanido. Benzoil cloridas prieš sintezę buvo papildomai perdistiliuotas. NH_4SCN buvo drėgnas, todėl papildomai buvo padžiovintas eksikatoriuje. Sausas amonio tiocianatas ištirpintas acetonitrile ir tada supiltas benzoil chloridas (17 schema).



17 schema

Beveik iš karto pradėjus maišyti kambario temperatūroje iškrito baltos nuosėdos, o ilgiau maišantis reakcijos mišinys įgavo gelsvą spalvą. Susidaręs benzoil izotiocianatas yra reaktinga dalelė, todėl ilginant reakcijos laiką jis gali toliau reaguoti. Po valandos nuosėdos nufiltruotos ir acetonitrilas nugarintas sumažintame slėgyje. Gautas likutis gali būti gryninamas dviem būdais:

1) Gauta tiršta rusvai gelsva masė buvo gryninta chromatografiškai. Gryninti šiuo būdu buvo sunku, nes ant silikagelio susidarė kristaliukai, kurie užkišo kolonėlę ir medžiagos beveik nejudėjo silikagelio sluoksniu. Silikagelis buvo plautas petrolio eteriu. Paskui tirpiklis nugarintas rotaciniu garintuvu.
2) Kitas būdas gryninti gautą produktą yra vakuumine distiliacija. Gautas grynas švelniai gelsvos spalvos skystis. Išmatuotas lūžio rodiklis n_{20} = 1,6317 atitinka literatūrinius duomenis [24].

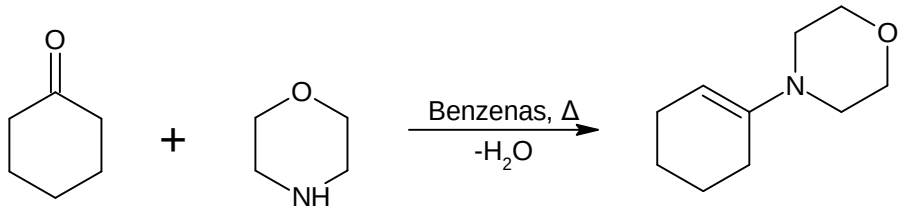
Dalis gauto izotiocianato buvo iš karto panaudota reakcijoms su enaminais. Likutis laikytas šaldiklyje –15 °C temperatūroje. Bėgant laikui (po 2–3 savaičių) buvo pastebėta, kad jo spalva keičiasi – darosi rusvai geltona. Vadinasi, benzoil izotiocianatas toliau reaguoja. Atlikus ^{1}H BMR buvo pastebėti papildomi pikai, kurių nebuvo šviežiai gautame ir išgrynintame junginio spektre. Dėl šios priežasties buvo padaryta išvada, kad susintetintą benzoil izotiocianatą reikia sunaudoti kuo greičiau.

2.2 Enaminų sintezė

Visų atliktų šiame darbe enaminų sintezė vykdyta pagal klasikinę Stork‘o metodiką. Prieš atliekant reakcijas morfolinas buvo papildomai grynintas. Kaip tirpiklis sintezėms naudotas benzenas arba toluenas su katalizatoriumi p-toluensulfonine rūgštimi, o vandens surinkimui įmontuotas Dino – Starko (Dean – Stark) perėjimas. Reakcijos sustabdytos, kai į jį daugiau nebesirinko vanduo. Papildomai reakcijos stebėtos plonasluoksne chromatografija.

1-morfolino-1-cikloheksenas

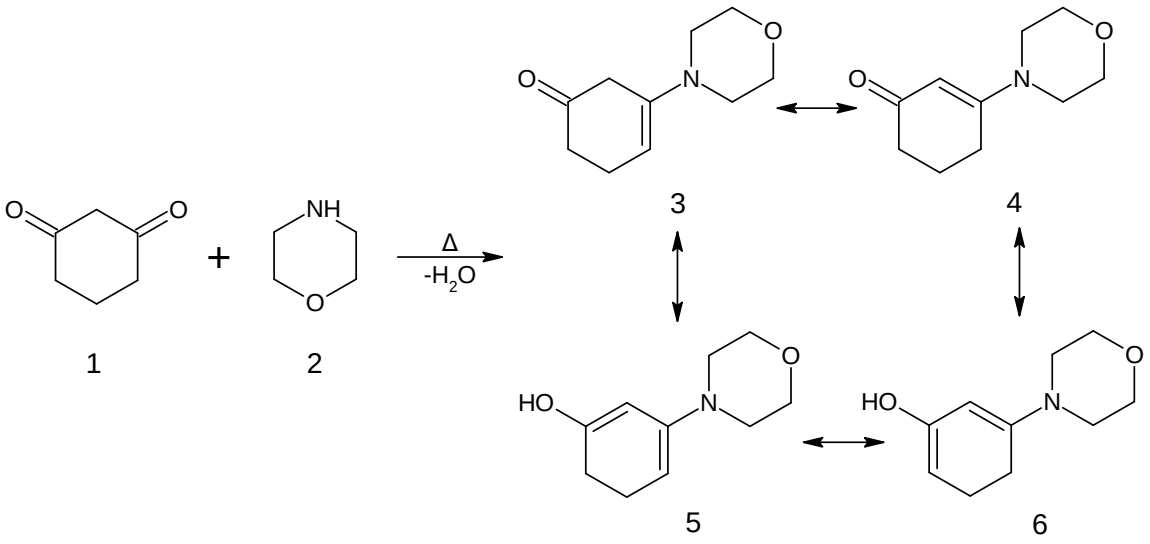
Reakcijos schema pavaizduoa žemiau (18 schema). Cikloheksanonas gerai ištirpo benzene. Pirminis reakcijos mišinys buvo bespalvis, tačiau kaitinant ir ilgėjant reakcijos trukmei atsirado gelsva spalva. Nutraukus reakciją buvo surinkta apie 0,9 ml vandens. Gautas enaminas grynintas distiliacija. Jos metu nudistiliuotas nesureagavęs morfolinas, kurio imamas perteklius. Likutis grynintas panaudojant vakuuminę distiliaciją. Gautas grynas bespalvis skaidrus skystis 1-morfolino-1-cikloheksenas. Nustatytas lūžio rodiklis n_{20} = 1,5101, gauta reikšmė atitinka literatūrinius duomenis.



18 schema

1-morfolinocikloheksen-3-onas

Atliekant kondensacijos reakciją tarp 1,3-cikloheksandiono ir morfolino įmanomi keturi enamino variantai, tačiau dėl galimos konjugacijos labiau tikėtinas **4** produktas (19 schema). Be to, yra galimos skirtingos enamino enolinės formos (**5** ir **6** junginiai), kurios galėtų apsunkinti gryninimą.



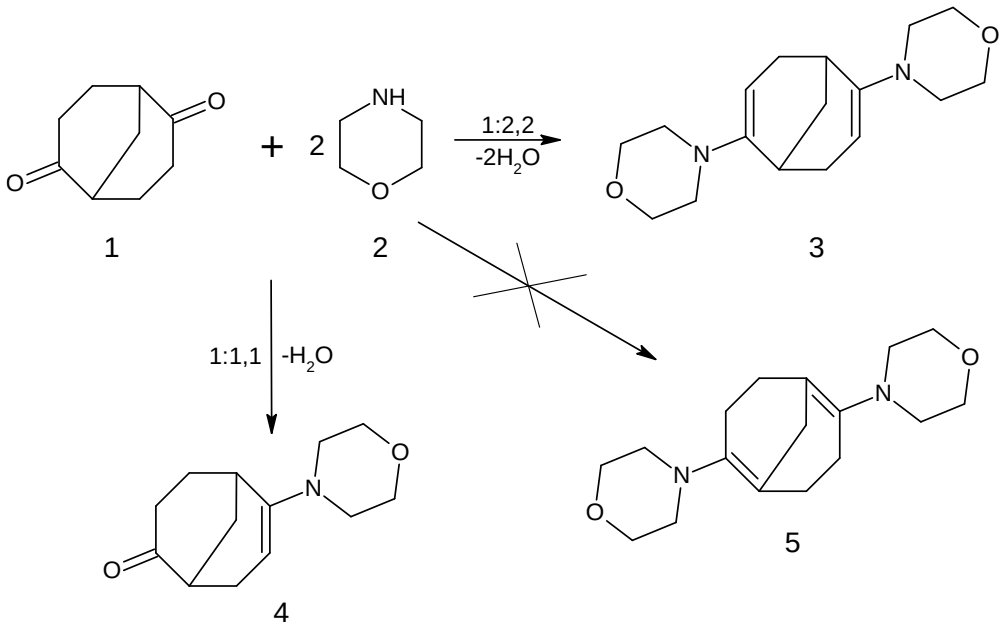
19 schema

1,3-cikloheksandionas benzene tirpsta tik pašildžius. Pradinis reakcijos tirpalas buvo bespalvis, tačiau jis vėliau įgijo oranžinę spalvą. Šis enaminas, skirtingai nuo 1-morfolino-1-cikloheksenо, buvo ne skystas, o kieta medžiaga, jos lydymos temperatūra aukštesnė nei kambario (literatūroje nurodyta, kad šio enamino lyd. t. 92–93 °C [36]). Kadangi virimo temperatūra normaliomis sąlygomis apie 300 °C, buvo nuspręsta neatlikinėti vakuuminės distiliacijos

gryninimui. Perkristalinti medžiagos nepavyko, nes 1-morfolinocikloheksen-3-onas tirpus daugelyje tirpiklių. Jis tirpus net vandenyje. Buvo nuspręsta gryninti kolonėline chromatografija, tačiau dėl susiklosčiusių aplinkybių enamino gryninimui neužteko laiko.

4,4'-biciklo[3.3.1]nona-2,6-dien-2,6-diildimorfolinas

Reakcijai atlikti pasirinktas tirpiklis – toluenas. Šiuo atveju kondensacija gali vykti dviem keliais: biciklo[3.3.1]nonan-2,6-dionas gali reaguoti su viena morfolino molekule (susidaro **4** junginys) arba dviem (susidaro produktas **3**). Nors produkto **5** susidarymas teoriškai galėtų būti įmanomas, tačiau dėl mazginių atomų suvaržymo nėra galimybės pasiekti 120° kampą tarp atomų, kuris būdingas alkenams, todėl reakcija tuo keliu nevyksta. Reakcijos schema pavaizduota žemiau (20 schema). Siekiant padidinti tikimybę, kad kondensacija vyktų su abiem karbonilinėmis grupėmis, reakcija atlikta naudojant dvigubai daugiau morfolino. Be to, enaminų susidarymui imamas amino perteklius, todėl sintezė atlikta santykiu 1:2,2. Kadangi tikimasi gauti **3** enaminą, tai reakcija atliekama žymiai ilgiau nei kitų anksčiau aprašytų enaminų sintezė.



20 schema

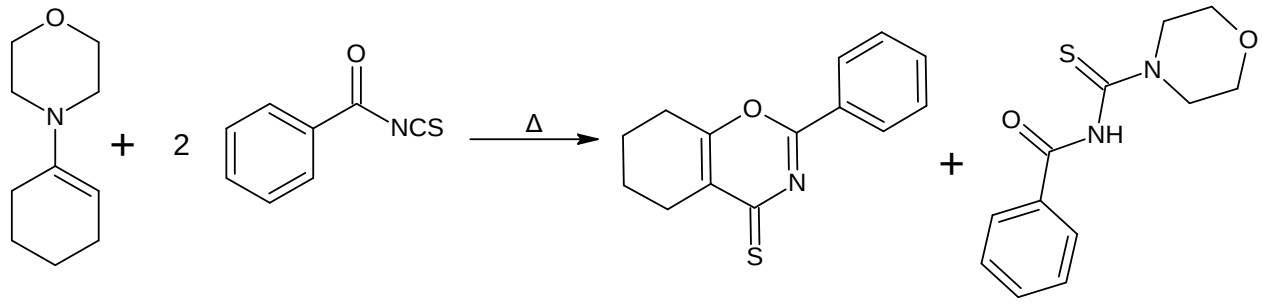
Pasibaigus reakcijai reakcijos mišinys atšaldytas –15 °C temperatūroje. Iškritusios nuosėdos nufiltruojamos ir perkristalinamos iš petrolio eterio. Kristalinimui buvo panaudota 1 L tirpiklio. Gautas grynas baltos spalvos produktas.

Įsitikinti, ar susidarė tikslinis produktas **3** galima išnagrinėjus ^{13}C BMR spektrą. Jame užfiksuota 17 signalų. Nėra karbonilinės anglies signalo ties daugmaž 190 ppm, o tai įrodo, kad enamino formavimasis vyko prie abiejų biciklo[3.3.1]nonan-2,6-diono ketoninių grupių. ^{1}H BMR spektre stebimi 16 vandenilių signalai, kurie būdingi morfolino molekulei.

2.3 Heterociklų formavimas

*2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,3-benzoksazin-4-tiono sintezė*

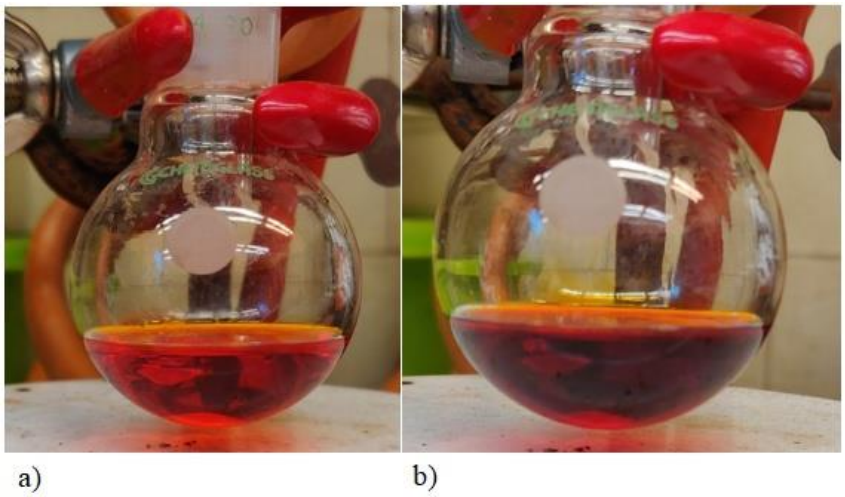
2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,3-benzoksazin-4-tiono sintezė atlikta panaudojant anksčiau susintetintus benzoil izotiocianatą ir 1-morfolino-1-ciklohekseną. Vykusi reakcija pavaizduota 21 schemoje.



1 2 3 4

21 schema

Buvo paruošti abiejų medžiagų (**1** ir **2**) tirpalai chloroforme ir prieš reakciją atšaldyti. Enamino tirpalas buvo bespalvis, o benzoil izotiocianato šiek tiek gelsvas. Abu tirpalai vienu metu supilti į kolbutę su magnetine maišykle. Reakcijos mišinys iškart pasidarė raudonas. Spalvos pokyčiai pavaizduoti 4 paveiksle. Keletą minučių reakcijos mišinys maišytas kambario temperatūroje, tada pradėtas kaitinti. Kaitinant jo spalva šiek tiek patamsėjo. Po valandos reakcija sustabdyta ir reakcijos mišinys per naktį paliktas šaldiklyje. Iškrito tamsios nuosėdos. Atlikus jų plonasluoksnės chromatografijos analizę pastebėta, kad nuosėdose yra ne viena medžiaga, o kelios. Literatūroje nurodyta, kad nuosėdos gali būti perkristalintos iš N,N-dimetilformamido [8], tačiau reakcija buvo atlikta iš labai mažo kiekio, todėl buvo pasirinktas kitas gryninimo metodas – kolonėlinė chromatografija.



a) b)

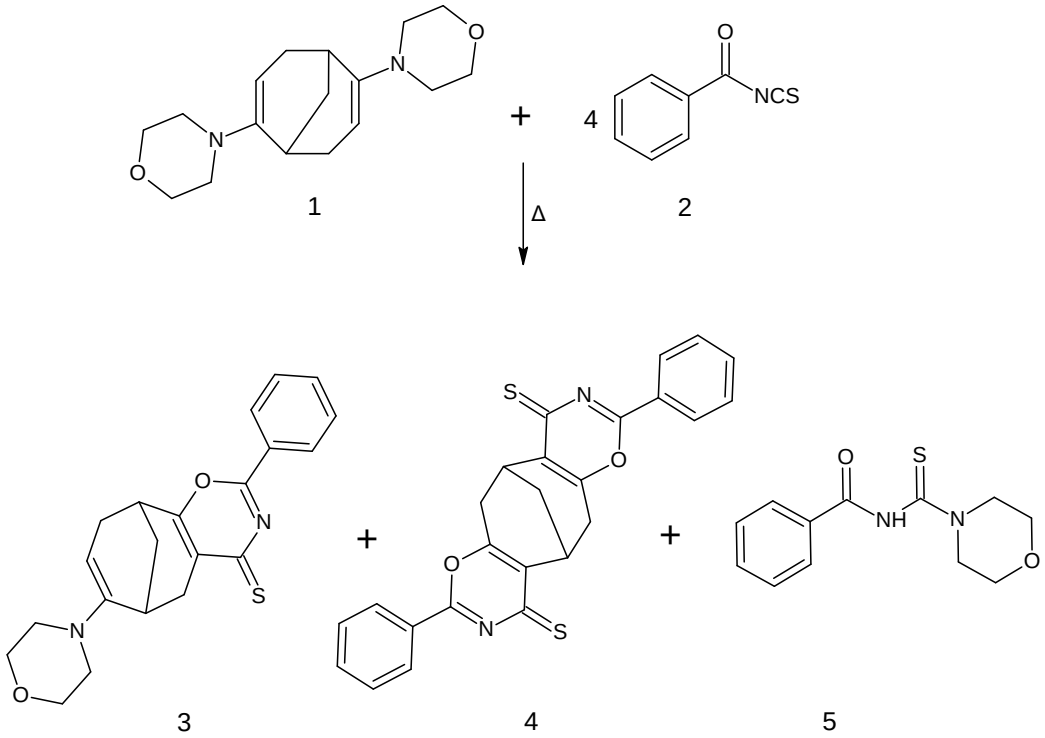
4 pav. a) reakcijos mišinio spalva tik supylus reagentus kambario temperatūroje; b) reakcijos mišinio spalva pradėjus kaitinti.

Išgryninus buvo nustatytos dvi medžiagos: 2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,3-benzoksazin-4-tionas (**3** junginys) ir šalutinis produktas N-(morpholino-4-karbotioil)benzamidas (**4** junginys).

Išskirti priemaišą buvo svarbu, kad būtų galima stebėti jos formavimąsi kitų eksperimentų metu. Užrašius tikslinio produkto 2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,3-benzoksazin-4-tiono ^{13}C BMR spektrą matomas signalas ties 201 ppm, kuris patvirtina C=S ryšio buvimą struktūroje. Be to, ^{1}H BMR spektro multipletiniai signalai ties 1,80–1,94 ppm ir 2,59–2,72 ppm rodo sočius cikloheksenо fragmento vandenilius. Šalutinio produkto ^{1}H BMR spektre matyti ne tik morfolino fragmento vandeniliai, bet ir H atomas prie azoto. ^{13}C BMR spektre užfiksuotos amidinė (163,19 ppm) ir tiokarbonilinė anglys (179,21 ppm).

*7-(morfolin-4-il)-2-fenil-5,6,9,10-tetrahidro-4*H*-6,10-metanociklookta[e][1,3]oksazin-4-tionas*

4,4'-biciklo[3.3.1]nonan-2,6-dien-2,6-diildimorfolinas ir benzoil izotiocianatas ištirpinti chloroforme ir gauti tirpalai vienu metu supilti į kolbutę. Vykusi reakcija pateikta 22 schemoje. Buvo tikimasi, kad ciklizacija vyks iš abiejų enamino fragmentų, todėl benzoil izotiocianato imta keturis kartus daugiau nei biciklinio enamino.



22 schema

Reakcijos mišiniui maišantis kambario temperatūroje jo spalva po truputį keitėsi iš geltonos į oranžinę. Pradėjus kaitinti ji perėjo į raudoną, ilginant reakcijos laiką, spalva tamsėjo. Po 6 val. atlikus tyrimą plonasluoksne chromatografija, kurios chromatograma pateikta 5 pav., reakciją nuspręsta nutraukti, nors dar buvo likę pradinių medžiagų.



5 pav. Reakcijos mišinio chromatograma (EN – enaminas, RM – reakcijos mišinys, ISO – benzoil izotiocianatas; eliuentas petrolio eteris : etilacetatas (1:1); ryškikliai – a) vanilinas, b) anyžių aldehidas)

5 pav. pavaizduotose chromatogramose žemiausia dėmė (1) atitinka šalutinį produktą N-(morpholino-4-karbotioil)benzamidą (**5**). Jo ^{1}H BMR spektras atitiko 25 schemos **4** produkto spektrą. Šios medžiagos susidarymas patvirtina, kad atskilus morfolinui heterociklo formavimasis jau įvyko. 7-(morfolin-4-il)-2-fenil-5,6,9,10-tetrahidro-4*H*-6,10-metanociklookta[e][1,3]oksazin-4-tiono dėmė chromatogramoje atitinka 2 dėmę.

Produktas buvo grynintas kolonėline chromatografija. Atlikus ^{1}H BMR spektro analizę, buvo pastebėta, kad heterociklo formavimasis vyko tik iš vieno enamino fragmento. Tai įrodo, vandenilių signalai, būdingi morfolino molekulei. Be to, ^{13}C BMR spektre užfiksuota 21 signalas.

Biciklo[3.3.1]nonan-2,6-diono darinys (**3**) buvo gautas labai maža išeiga ir reakcija vyko tik iš vienos pusės. Padidinti išeigai buvo nuspręsta atlikti seriją 2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,3-benzoksazin-4-tiono sintezės reakcijų (keičiant laiką, reagentų kiekius, katalizatorius.

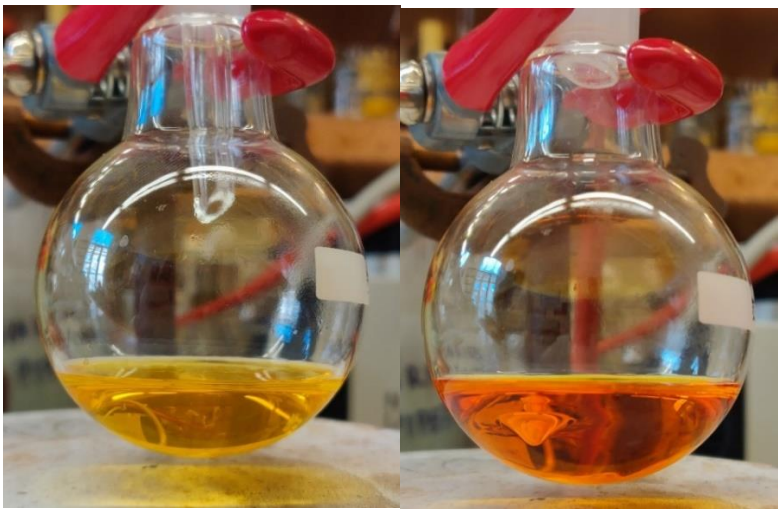
2.4 Optimalių 2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,3-benzoksazin-4-tiono sintezės sąlygų paieška

Pirmiausia, nuspręsta keisti reagentų kiekius, siekiant įvertinti reagentų sulašinimo dalimis galimybę. Sulašinus benzoil izotiocianatą į 1-morfolino-1-cikloheksenо tirpalą ir pasiekus molinį santykį 1:1, mišinio spalvos pokytis į raudoną spalvą vyko šiek tiek lėčiau. Po valandos reakcijos eiga stebėta plonasluoksne chromatografija: reakcijos mišinyje vis dar buvo pradinių medžiagų, o tikslinio produkto dėmė buvo neryški. Šalutinio produkto susidarė daug (chromatogramoje dėmė buvo labai ryški). Tai įrodo, kad benzoil izotiocianatas žymiai greičiau reaguoja su atskilusiu morfolinu nei su enaminu. Dėl šių priežasčių į reakcijos mišinį sulašintas papildomas benzoil izotiocianato kiekis, kad reakcijos mišinyje reagentai būtų moliniu santykiu 1:2. Šie pakeitimai norimo rezultato nedavė – pradinių medžiagų vis dar buvo likę, o siekiamo produkto dėmė nesidarė ryškesnė. Reakcija sustabdyta. Išgryninto produkto išeiga 9 %, todėl buvo padaryta išvada, kad geriausia reakciją atlikti iš karto imant enaminą ir benzoil izotiociantą moliniu santykiu 1:2.

Kitas išbandytas pakeitimas – benzoil izotiocianatas sintetintas *in situ.* Šiame etape kartu išbandyti ir kiti tirpikliai. Pirmiausia buvo atliktos dvi lygiagrečios benzoil izotiocianato sintezės

reakcijos acetonitrile ir acetone. Šie tirpikliai pasirinkti, nes juose tirpsta amonio rodanidas. Reakcija atlikta pagal jau anksčiau aprašytą metodiką. Po 10–15 min reakcijos mišiniai acetonitrile/acetone nufiltruoti, kad būtų pašalintas susidaręs NH_4Cl. Tada pagamintas benzoil izotiocianatas be tolesnio gryninimo supiltas į 1-morfolino-1-cikloheksenо tirpalus acetonitrile ar acetone. Reakcijos mišinys acetonitrile spalvos nepakeitė ir buvo bespalvis. Pradėjus kaitinti jis šiek tiek pagelsvėjo, tačiau taip ir neįgavo ankstesnių reakcijų metu stebėtos raudonos spalvos. Po daugmaž 8 val. reakcija sustabdyta, tirpiklis nugarintas ir atliktas gryninimas kolonėline chromatografija. Deja, norimo produkto negauta. Toks pat rezultatas gautas ir, kai reakcija vykdyta acetone. Supylus benzoil izotiocianatą į enamino tirpalą acetone reakcijos mišinys įgavo geltoną spalvą, kuri vėliau nublanko. Atlikus reakcijos mišinio plonasluoksnę chromatografiją nebuvo siekiamo produkto dėmės, todėl reakcija nutraukta. Šių eksperimentų metu siekiamas heterociklinis junginys nesusidarė, nes benzoil izotiocianatas greičiausiai reaguoja su parinktais tirpikliais ir gaunamos kitos medžiagos.

Negavus norimų rezultatų atlikta dar viena sintezės modifikacija. Benzoil izotiocianato sintezė atlikta acetone pagal auksčiau aprašytą metodiką, tik pakeistos kelios detalės. Nufiltravus amonio chlorido nuosėdas tirpiklis nugarintas rotaciniu garintuvu. Gelsva derva negryninta, ištirpinta chloroforme bei supilta į enamino tirpalą chloroforme. Šiuo atveju reakcijos mišinys iš švelniai gelsvos spalvos perėjo į geltoną, o pradėjus kaitinti į oranžinę. Reakcijos spalvos pokyčiai pavaizduoti 5 pav. Tiesa, perėjimai vyko žymiai lėčiau nei atliekant reakciją iš grynų reagentų. Be to, nebuvo pasiekta tamsiai raudona spalva. Nors dar buvo likę pradinių medžiagų, reakcija nutraukta, nes reakcijos mišinyje nebuvo stebimi jokie pokyčiai tris valandas. Atlikus gryninimą kolonėline chromatografija norimo produkto išeiga gauta mažesnė nei imant išgrynintus reagentus ir siekė vos 7 %, todėl buvo nuspręsta, kad *in situ* generuotas benzoil izotiocianatas nėra tinkamas būdas 2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,3-benzoksazin-4-tiono sintezei.



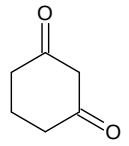
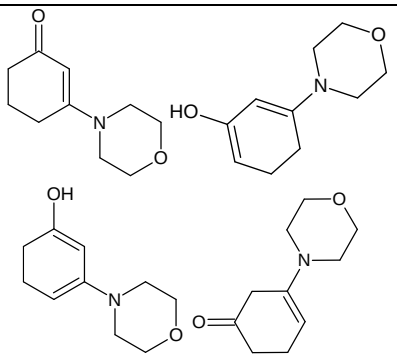
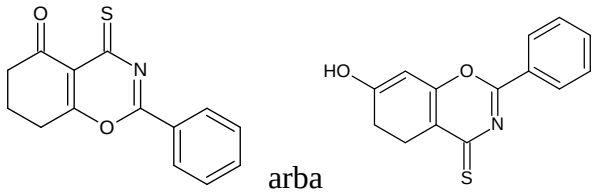
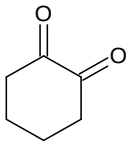
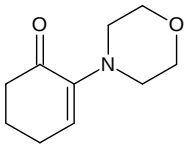
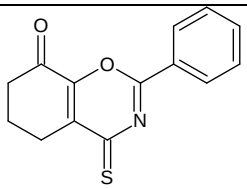
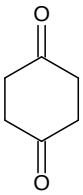
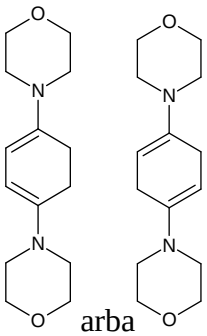
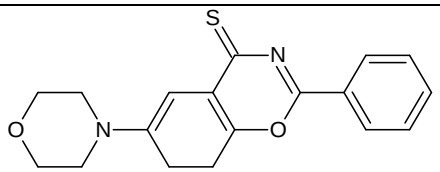
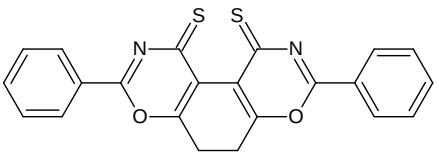
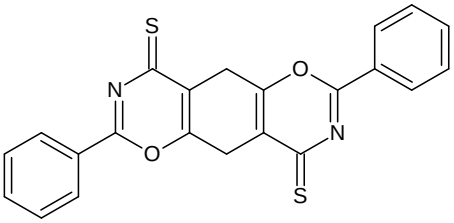
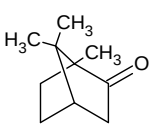
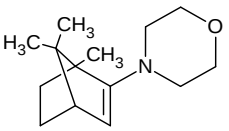
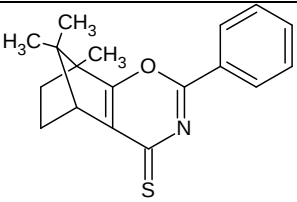
6 pav. Reakcijos mišinio spava tik supylus tirpalus ir jos pokytis pradėjus kaitinti.

Buvo numatyta atlikti paskutinę reakcijos modifikaciją – katalizatoriaus N-metilimidazolo panaudojimą, tačiau dėl susiklosčiusių aplinkybių šio eksperimento atlikti nespėta.

2.4 Planuotos atlikti reakcijos

Atlikus heterociklų formavimo reakcijas iš cikloheksanono ir biciklo[3.3.1]nonan-2,6-diono planuose buvo numatyta padaryti eksperimentus ir su kitais ketonais, tačiau susiklosčius nepalankioms aplinkybėms jų atlikti nespėta. 5 lentelėje pateikti karboniliniai junginiai, iš jų gauti morfolino enaminai ir galimi reakcijos su benzoil izotiocianatu produktai. Šių eksperimentų metu būtų labiau įsigilinta į nagrinėjamo heterociklinio fragmento formavimosi ypatybes, struktūroje esant kitų funkcinių grupių (daugiausia karbonilinei grupei).

5 lentelė. Planuose numatytos atlikti reakcijos ir reagentai.

Ketonas	Enaminas	Heterociklas
		 arba
		
	 arba	 arba  arba 
		

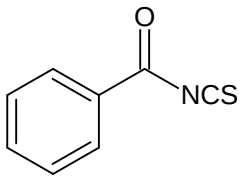
Remiantis gautų ir ištirtų produktų spalva, galima tikėtis, kad kiti dariniai taip pat būtų oranžinės – raudonos spalvos. Darbų pradžioje buvo numatyta atlikti gautų medžiagų fotofizikinius tyrimus, tačiau dėl susiklosčiusių nepalankių aplinkybių šis tikslas nebuvo įgyvendintas. Darinius buvo planuota ištirti gautus produktus VU taikomųjų mokslų instituto kieto kūno elektronikos katedroje.

3 EKSPERIMENTINĖ DALIS

^{1}H ir ^{13}C BMR spektrai užrašyti 400 MHz dažnio (400 MHz dažniu matuotas ^{1}H BMR ir 100 MHz dažniu matuotas ^{13}C BMR) Bruker Ascend spektrometru, vidiniu standartu naudojant tetrametilsilaną. Cheminių poslinkių reikšmės pateiktos skalėje m. d.. ^{1}H BMR spektrų aprašymuose naudojami šie sutrumpinimai: s – singletas, d – dubletas, t – tripletas, m – multipletas.

Reakcijų eiga ir medžiagų grynumas buvo sekami plonasluoksne chromatografija, naudojant plokšteles (aliuminio pagrindas, Silica Gel 60A („Fluorochem“)), eliuentai – chloroformas, toluenas, etilacetatas, metanolis, petrolio eteris ir jų mišiniai. Ryškinama vanilinu, anyžių aldehidu, kalio permanganatu ar UV spinduliais. Chromatografinei kolonėlei naudotas silikagelis Silicagel 60A 40–63u („Fluorochem“).

3.1 Benzoil izotiocianato sintezė



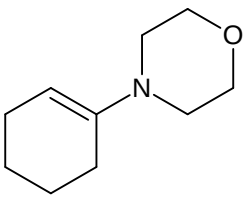
Į Erlenmejerio kolbą suberta 11,9 g (0,156 mol) sauso NH_4SCN ir ištirpintas acetonitrile. Į kolbą supilta 20 g (0,142 mol) benzoil chlorido. Reakcijos mišinys maišytas apie 60 min ir tada nufiltruotas. Acetonitrilas iš filtrato nugarinamas. Likęs gelsvas skystis grynintas vakuumine distiliacija, esant 20 mmHg slėgiui. Rinkta frakcija, kurios virimo temperatūra 140 – 150 °C, lūžio rodiklis n_{20} = 1,6317. Gauta produkto masė 12,89 g, išeiga 55,5 %. Benzoil izotiocianato konstantos ir spektrai atitiko pateiktus literatūroje.

^{1}H BMR ($CDCl_3$): 7,82–7,89 (1H, m), 7,83–7,81 (1H, m), 7,57–7,63 (1H, m), 7,55–7,51 (1H, m), 7,46 (1H, m).

^{13}C BMR ($CDCl_3$): 174,3 (C=O), 145,2 (=C=), 135,6 (C arom.), 135,2 (C arom.), 129,8 (C arom.), 129,3 (C arom.).

Literatūriniai duomenys: išeiga 76%, lūžio rodiklis n_{20} = 1,6381, vir. t. 135 – 137 °C (18 mmHg) [26], [24].

3.2 1-morfolino-1-cikloheksenо sintezė



Į 100 ml apvaliadugnę kolbą įpilta 5,06 g (0,052 mol) cikloheksanono, 5,39 g (0,062 mol) perdistiliuoto morfolino (imtas morfolino perteklius) ir įberta keli grūdeliai katalizatoriaus p-toluensufoninės rūgšties. Įpilta apie 30 ml benzeno, juo užpildytas ir Dino – Starko (Dean – Stark) perėjimas. Į perėjimą įstatytas grįžtamasis kondensatorius su $CaCl_2$ vamzdeliu. Reakcijos mišinys

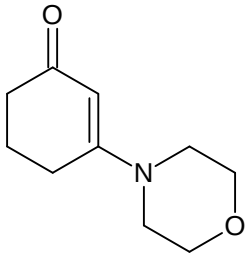
virintas, kol į Dino – Starko (Dean – Stark) perėjimą nebesirinko vanduo (jo susirinko apie 0,9 ml). Benzenas nugarintas rotaciniu garintuvu. 1-morfolino-1-cikloheksenas grynintas naudojant vakuuminę distiliaciją. Rinkta frakcija, kurios virimo temperatūra 115–119 °C esant 20 mmHg slėgiui. Gauto produkto masė m = 6,01 g, išeiga 61 %. Nustatytas lūžio rodiklis $n^{20} = 1,5101$. Gauto produkto konstantos ir spektrai atitiko pateiktus literatūroje.

^{1}H BMR ($CDCl_3$): 4,65 (1H, s), 3,68–3,71 (4H, m), 2,69–2,78 (4H, m), 1,98–2,08 (4H, m), 1,41–1,74 (4H, m).

^{13}C BMR ($CDCl_3$): 145,4 (C=C), 100,4 (C=C), 67,0 (CH_2 morfolino), 48,5 (CH_2 morfolino), 26,9 (CH_2), 24,4 (CH_2), 23,3 (CH_2), 22,8 (CH_2).

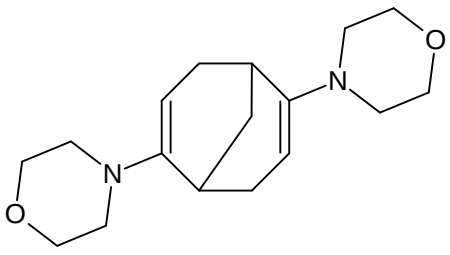
Literatūriniai duomenys: išeiga 80 – 95 %, vir. t. 115 – 117 °C (slėgis 20 mmHg) [19], [20].

3.3 1-morfolinocikloheksen-3-onas



Į 100 ml apvaliadugnę kolbą įberta 5,0 g (0,045 mol) 1,3–cikloheksandiono, įpilta 4,66 g (0,054 mol) perdistiliuoto morfolino (jis prieš reakciją grynintas) ir įberta šiek tiek katalizatoriaus p–toluensulforūgšties. Įpylus 50 ml benzeno, į kolbą įstatytas Dino – Starko (Dean – Stark) perėjimas, kondensatorius ir kalcio chloridinis vamzdelis. Reakcijos mišinys kaitintas, kol į Dino – Starko (Dean – Stark) perėjimą nebesirinko vanduo (jo susirinko apie 0,8 ml). Papildomai reakcijos eiga stebėta plonasluoksne chromatografija. Nutraukus reakciją mišinys atšaldytas –15 °C temperatūroje, susidarė oranžinės spalvos nuosėdos, kurių išgryninti nespėta.

3.4 4,4'-biciklo[3.3.1]nona-2,6-dien-2,6-diildimorfolino sintezė



5,04 g (0,033 mol) biciklo[3.3.1]nonan-2,6-diono, 8,54 g (0,098 mol) perdistiliuoto morfolino ir keli grūdeliai p–toluensulfoninės rūgšties supilta į 100 ml apvaliadugnę kolbą. Viskas ištirpinta 25 ml tolueno, į kolbą įstatytas Dino – Starko (Dean – Stark) perėjimas su kondensatoriumi ir $CaCl_2$ vamzdeliu. Reakcijos mišinys kaitintas, kol susirinko visas vanduo (~1,8 ml). Tada reakcijos mišinys atšaldytas –15 °C temperatūroje. Iškritusios nuosėdos nufiltruotos ir perkristalintos iš

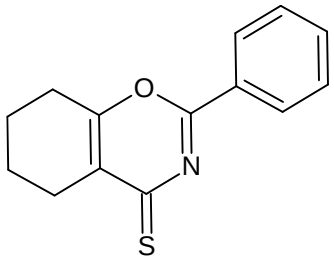
petrolio eterio. Gauta 6,71 g balto gryno bis–enamino (išeiga 70,1 %). Nustatyta lydymosi temperatūra 126–127 °C.

^{1}H BMR ($CDCl_3$): 4,53–4,55 (1H, m), 3,69–3,77 (4H, m), 2,88–2,95 (2H, m), 2,76–2,80 (2H, m), 2,56–2,59 (1H, m), 2,16–2,36 (2H, m), 1,78–1,80 (1H, m).

^{13}C BMR ($CDCl_3$): 148,98 (C=C), 97,92 (C=C), 67,22 (CH_2 morfolino), 48,80 (CH_2 morfolino), 30,82 (CH), 29,75 (CH_2), 27,79 (CH_2).

Konstantos ir spektrai atitinka literatūrinius duomenis.

3.5 2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,3-benzoksazin-4-tiono sintezė

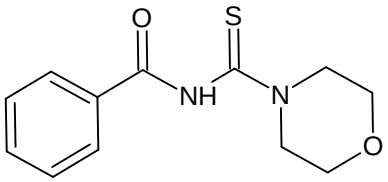


0,488 g (0,00598 mol) benzoil izotiocianato ištirpinta chloroforme ir atšaldyta. 0,250 g (0,00299 mol) 1-morfolino-1-cikloheksenо ištirpinta nedideliame kiekyje chloroformo (apie 5 ml) ir atšaldyta. Tada abu tirpalai vienu metu supilti į 25 ml apvaliadugnę kolbutę su magnetine maišykle. Reakcijos spalva beveik iškart pasidarė oranžinė, o paskui tamsiai raudona. Iš pradžių maišyta nekaitinant, paskui reakcijos mišinys kaitinamas apie 60 min. Reakcijos mišinys grynintas kolonėline chromatografija, kaip eliuentas naudotas toluenas (R_f=0,31). Gauti oranžinės spalvos adatiški kristalai. Gauta produkto masė m = 0,141 g, išeiga 19 %. Nustatyta lydymosi temperatūra 188–189 °C.

^{1}H BMR ($CDCl_3$): 8,28–8,30 (2H, m), 7,59–7,64 (1H, m), 7,49–7,57 (2H, m), 2,59–2,62 (2H, t), 2,68–2,72 (2H, t), 1,80–1,94 (4H, m).

^{13}C BMR ($CDCl_3$): 201,13 (C=S), 189,35 (C=C), 157,16 (C=C), 127,46–133,54 (C arom.), 99,93 (C=C), 26,80 (CH_2), 26,07 (CH_2), 22,09 (CH_2), 21,47 (CH_2).

Spektriniai duomenys atitinka literatūroje nurodytus.



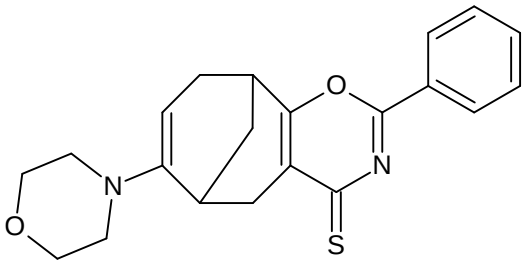
Be siekiamo produkto išskirtas ir šalutinės reakcijos produktas N-(morpholino-4-karbotioil)benzamidas (R_f=0,15, kai eliuentas $CHCl_3$). Medžiagos gauta 0,103 g. Nustatyta lydymosi temperatūra 153–155 °C.

^{1}H BMR ($CDCl_3$): 8,53 (1H, s), 7,84–7,87 (2H, m), 7,60–7,62 (1H, m), 7,49–7,53 (2H, m), 4,26 (2H, s), 3,86 (4H, s), 3,67 (2H, s).

^{13}C BMR ($CDCl_3$): 179, 21 (C=S), 163,19 (C=O), 133,20 (C arom.), 132,88 (C arom.), 128,99 (C arom.), 127,78 (C arom.), 66,21 (CH_2), 52,58 (CH_2), 51,63 (CH_2).

Spektriniai duomenys atitinka nurodytus literatūroje.

3.6 7-(morfolin-4-il)-2-fenil-5,6,9,10-tetrahidro-4*H*-6,10-metanociklookta[e][1,3]oksazin-4-tiono sintezė



0,100 g (0,000344 mol) 4,4'-biciklo[3.3.1]nona-2,6-dien-2,6-diildimorfolino ir 0,225 g (0,00138 mol) benzoil izotiocianato ištirpinta ~ 5 ml chloroformo (atskirai). Gauti tirpalai vienu metu supilti į 25 ml kolbutę. Reakcijos mišinio spalva maišantis kambario temperatūroje iš lėto perėjo iš geltonos į oranžinę, o pradėjus kaitinti ji pasidarė raudona. Po 6 val. reakcijos mišinys buvo įdėtas į šaldiklį. Susidarė oranžinės nuosėdos. Produktas grynintas kolonėline chromatografija, kaip eliuentą naudojant tolueną. Gauto produkto masė m = 0,010 g, išeiga 7,9 %.

^{1}H BMR ($CDCl_3$): 8,50 (1H, s), 7,85–7,87 (2H, m), 7,49–7,59 (2H, m), 4,25 (2H, s), 3,85–3,86 (4H, s), 3,68 (2H, s), 2,76–3,33 (3H, m), 2,09–2,60 (4H, m).

^{13}C BMR ($CDCl_3$): 199,61 (C=S), 179,42, 163,42, 156,99, 134,01, 133,15, 132,02, 128,72, 128,03, 125,93, 66,21, 44,08, 43,50, 37,08, 31,45, 30,11, 29,74, 29,36, 26,63.

Be siekiamo produkto išskirtas ir šalutinės reakcijos produktas N-(morpholino-4-karbotioil)benzamidas (R_f=0,15, kai eliuentas $CHCl_3$).

IŠVADOS

1. Buvo atlikta enaminų ir benzoil izotiocianato sintezės metodų bei benzoil izotiocianato panaudojimo heterociklinių junginių formavimui literatūros apžvalga.
2. Atlikta benzoil izotiocianato ir 1-morfolin-1-cikloheksenо reakcija, išskirtas 2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,3-oksazin-4-tionas.
3. Benzoil izotiocianato ir 4,4'-biciklo[3.3.1]nona-2,6-dien-2,6-diildimorfolino kondensacijos reakcija vyko tik prie vieno iš enamino fragmento. Buvo išskirtas 7-(morfolin-4-il)-2-fenil-5,6,9,10-tetrahidro-4*H*-6,10-metanociklookta[e][1,3]oksazin-4-tionas.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

[1] P. B. Piste and S. S. Didwagh, “Novel one-pot synthesis and antimicrobial activity of 7-chloro-4-phenyl-3,4- dihydro-2H-1,3-benzoxazin-2-one,” no. April, pp. 2–7, 2015. doi: 10.11648/j.jddmc.20150101.11

[2] K. Waisser, L. Kubicova, P. Kubanova, K. Bajerova, and L. Jiraskova, “In Vitro Antifungal Activity of 3-Phenyl-2H-benz--,” vol. 47, no. 5, pp. 488–492, 2002. doi: 10.1007/bf02818786

[3] G. Chaitra and R. Rm, “Synthesis of 1 , 3-Oxazine derivative from Chalcone and Screening for their Anti-Oxidant and Anti-Inflammatory activity,” vol. 4, no. 6, 2018.

[4] L. Moreno *et al.*, “European Journal of Medicinal Chemistry isoquinolin-4-ones : New inhibitors of mitochondrial respiratory chain,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 69, pp. 69–76, 2013. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.08.013

[5] D. Zhou *et al.*, “Studies toward the discovery of the next generation derivatives with dual 5-HT 1A receptor and serotonin transporter affinity,” vol. 16, pp. 1338–1341, 2006. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.08.013

[6] P. M. Cox and N. N. Bumpus, “Structure − Activity Studies Reveal the Oxazinone Ring Is a Determinant of Cytochrome P450 2B6 Activity Toward Efavirenz,” pp. 6–11, 2014. doi: 10.1021/ml500297n

[7] R. R. Schmidt, “Eine neue Synthese von arylsubstituierten 3-Aza-pyrylium-Salzen und ihre Umsetzung mit CH-aciden Verbindungen Aus,” pp. 3892–3901, 1965. doi: 10.1002/cber.19650981216

[8] S. Hunig and K. Hubner, “Heterocyclen aus Enamin-Isothiocyanat-Addukten,” no. 4, pp. 937–943, 1962. doi: 10.1002/cber.19620950418

[9] A. A. Altaf, A. Shahzad, Z. Gul, N. Rasool, A. Badshah, and B. Lal, “A Review on the Medicinal Importance of Pyridine Derivatives,” vol. 1, no. 1, pp. 1–11, 2015. doi: 10.11648/j.jddmc.20150101.11

[10] A. R. Bhat, “Biological Activity of Pyrimidine Derivatives : A Review,” pp. 1–4, 2017. doi: 10.19080/OMCIJ.2017.02.555581

[11] G. Wagner, D. Briel, and S. Leistner, “Ringtransformationsreaktionen eines o-ohinoid substituierten 1,2,4-Dithiazolidinderivates zu Imidazolin-, Oxazolin- uncl 1,3-Benzoxazinderivaten,” vol. 46, no. 1980, p. 5160, 1981.

[12] S. Bansal and A. K. Halve, “OXAZOLINES: THEIR SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY,” vol. 5, no. 11, pp. 4601–4616, 2014. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(11).4601-16

[13] J. Saczewski *et al.*, “Synthesis and biological activities of 2- [(heteroaryl) methyl] imidazolines,” *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 20, no. 1, pp. 108–116, 2012. doi: 10.1016/j.bmc.2011.11.025

[14] A. Mustafa and A. E. A. A. Hassan, “Experiments with 2-Aryl-1,3-benzoxaz-4-ones and with 2-Phenyl-2,3-dihydro-1,3- benzoxaz-4-one. A New Type of Thermochromic Compounds,” vol. 272, pp. 2–5. doi: 10.1021/ja01571a059

[15] F. Wei, X. Shen, J. Chu, B. Hu, and X. Zhang, “Palladium-catalyzed intramolecular aerobic C-H amination of enamines for the synthesis of 2-tri fl uoromethylindoles,” *Tetrahedron*, vol. 74, no. 7, pp. 720–725, 2018. doi: 10.1016/j.tet.2017.12.047

[16] W. Lee, J. Jung, J. Sim, H. An, and Y. Suh, “Microwave-assisted synthesis of 3-substituted

indoles via intramolecular arene e alkene coupling of o -iodoanilino enamines," *Tetrahedron*, vol. 69, no. 35, pp. 7211–7219, 2013. doi: 10.1016/j.tet.2013.06.101

[17] K. Kobayashi, A. Takanohashi, S. Watanabe, and O. Morikawa, "One-pot synthesis of isoquinoline-5,8-dione derivatives from acylquinones and enamines," vol. 41, pp. 7657–7660, 2000. doi: 10.1016/S0040-4039(00)01313-7

[18] S. R. Donohue, C. Halldin, and V. W. Pike, "A facile and regioselective synthesis of rimonabant through," vol. 49, pp. 2789–2791, 2008. doi: 10.1016/j.tetlet.2008.02.132

[19] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, and R. Terrell, "The Enamine Alkylation and Acylation of Carbonyl Compounds," vol. 8, no. 2, pp. 207–222, 1963. doi: 10.1021/ja00885a021

[20] R. Carlson and A. Nilsson, "Improved Titanium Tetrachloride Procedure for Enamine Synthesis. II. Scope of the reaction." Acta Chemica Scandinavica, p. vol. 38B, 49-53, 1984. doi: 10.3891/acta.chem.scand.38b-0049

[21] F. H. Westheimer and K. Taguchi, "Catalysis by Molecular Sieves in the Preparation of Ketimines and Enamines," vol. I, no. 11, pp. 1962–1964, 1971.

[22] M. Anniyappan, D. Muralidharan, T. Perumal, and J. J. Vittal, "Indium (III) chloride catalyzed in situ generation of enamines and cyclization with imines : a novel route for synthesis of hexahydroxanthene-9- N -arylamines," vol. 60, pp. 2965–2969, 2004. doi: 10.1016/j.tet.2004.02.009

[23] "TITANIUM TETRACHLORIDE , 99 % Safety Data Sheet."

[24] P. Taylor, W. P. Reeves, A. S. Jr, J. A. Rudis, and T. C. Bothwell, "Phase Transfer Catalysis Preparation of Acyl Isothiocyanates," *An Int. J. Rapid Commun. Synth. Org. Chem.*, vol. 11, pp. 781–785, 1981. doi: 10.1080/00397918108065656

[25] T. B. Wei, Q. Lin, Y. M. Zhang, and W. Wei, "Microwave Promoted Efficient Synthesis of N-Aryl-N′-aroyl Thioureas Under Solvent - Free and Phase Transfer Catalysis Conditions," vol. 34, pp. 181–186, 2006. doi: 10.1081/SCC-120027251

[26] L. Kniežo and J. Bernát, "A Convenient Synthesis of Tertiary Isothiocyanates and Acyl Isothiocyanates Using Phosphoryl Isothiocyanate," *Synth. Commun. An Int. J. Rapid Commun. Synth. Org. Chem.*, vol. 20, pp. 509–513, 1990. doi: 10.1080/00397919008244898

[27] N. Entezari, B. Akhlaghinia, and H. Rouhi-saadabad, "Direct and Facile Synthesis of Acyl Isothiocyanates from Carboxylic Acids Using Trichloroisocyanuric Acid / Triphenylphosphine System," vol. 87, no. 3, pp. 201–206, 2014. doi: 10.5562/cca2381

[28] A. Manaka, T. Ishii, K. Takahashi, and M. Sato, "2-Acylimino-3-alkyl-3 H -thiazoline derivatives : one-pot , three-component condensation synthesis of novel b -turn mimics," vol. 46, pp. 419–422, 2005. doi: 10.1016/j.tetlet.2004.11.105

[29] L. Gerrit, I. Sannen, and W. Dehaen, "Synthesis of Fused Dihydro-I ,2,4-thiadiazolimines from Cyano-substituted Azides and Acyl lsothiocyanates," *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, no. 1, pp. 27–29, 1993. doi: 10.1039/P19930000027

[30] M. N. Basyouni and A.-M. El-Khamry, "Isothiocyanates. I. Addition of Urea to Aroyl Isothiocyanates and Conversion of the Monoadducts into Monothiobiuret, 4-Thioxo-1,3,5-triazin-2-ones and 1,2,4-Thiadazol-3-ones." pp. 3728–3732, 1979. doi: 10.1246/bcsj.52.3728

[31] A. A. Afon, M. L. Kostrikin, A. E. Shumeiko, and A. F. Popov, "6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-ylidenoacetonitrile in Some Fusion Reactions," vol. 47, no. 5, 2011. doi: 10.1134/S1070428011050137

[32] M. A. Khalilzadeh and Æ. I. Yavari, "N-Methylimidazole-promoted efficient synthesis of

1,3-oxazine-4-thiones under solvent-free conditions," pp. 467–471, 2009. doi: 10.1007/s00706-008-0042-1

[33] R. Mohebat, A. Mojahedi, A. Yazdani-elah-abadi, R. Mohebat, and A. Mojahedi, "Synthesis of 1 , 3-Oxazine-4-thione Derivatives through an Efficient , Rapid and Green Method Catalyzed by L-Proline in Aqueous Medium through an Efficient , Rapid and Green Method Catalyzed by L-Proline in Aqueous Medium," *Org. Prep. Proced. Int.*, vol. 50, no. 4, pp. 424–431, 2018. doi: 10.1080/00304948.2018.1468984

[34] R. W. J. Carney, J. Wojtkunski, and G. DeStevens, "Investigations in Heterocycles. XVIII. The Synthesis of 1,Z-Disubstituted 5,6,7,8-Tetrahydro-4-quin azolinethiones," vol. 5, no. 6, pp. 2887–2890, 1964.

[35] M. Uher, J. Foltin, and L. Floch, "Reactions of Carbonyl Isothiocianates with Cyclic Enamines," *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.*, vol. 46, pp. 2696–2702, 1981. doi: 10.1135/cccc19812696

[36] E. N. Aredova, P. A. Krasutskii, M. M. Krayushkin, S. S. Novikov, V. V Sevost'yanova, and A. G. Yurchenko, "Alkylation of 3-substituted cyclohexanone enamines," no. 4, pp. 926–928, 1978. doi: 10.1007/BF00925312

SANTRAUKA

VILNIAUS UNIVERSITETAS
CHEMIJOS IR GEOMOKSLŲ FAKULTETAS

SILVIJA JUCIUTĖ

2-fenil-4*H*-1,3-oksazin-4-tiono kondensuotų su cikloalkanais darinių sintezė

Buvo susisteminta literatūra apie 2-fenil-4*H*-1,3-oksazin-4-tiono fragmentą turinčius junginius (jų gavimą, naudojamus katalizatorius, panaudojimą). Buvo atliktos kondensacijos reakcijos tarp benzoil izotiocianato ir enaminų (1-morfolin-1-cikloheksenо ir 4,4'-biciklo[3.3.1]nona-2,6-dien-2,6-diildimorfolino). Buvo pradėtos optimalių kondensacijos reakcijos sąlygų paieškos.

SUMMARY

VILNIUS UNIVERSITY
FACULTY OF CHEMISTRY AND GEOSCIENCES

SILVIJA JUCIUTĖ

Synthesis of 2-phenyl-4*H*-1,3-oxazine-4-thione derivatives condensed with cycloalkanes

Literature about 2-phenyl-4*H*-1,3-oxazine-4-thione derivatives‘ synthesis and uses were collected and reviewed. Benzoyl isothiocyanate with enamines (1-morpholine-1-cyclohexene and 4,4'-(bicyclo[3.3.1]nona-2,6-diene-2,6-diyl)bis(morpholine)) condesation reactions were carried out. Various reaction conditions were investigated.