

В. А. Мамедов, Л. В. Крохина, Е. А. Бердников, Я. А. Левин

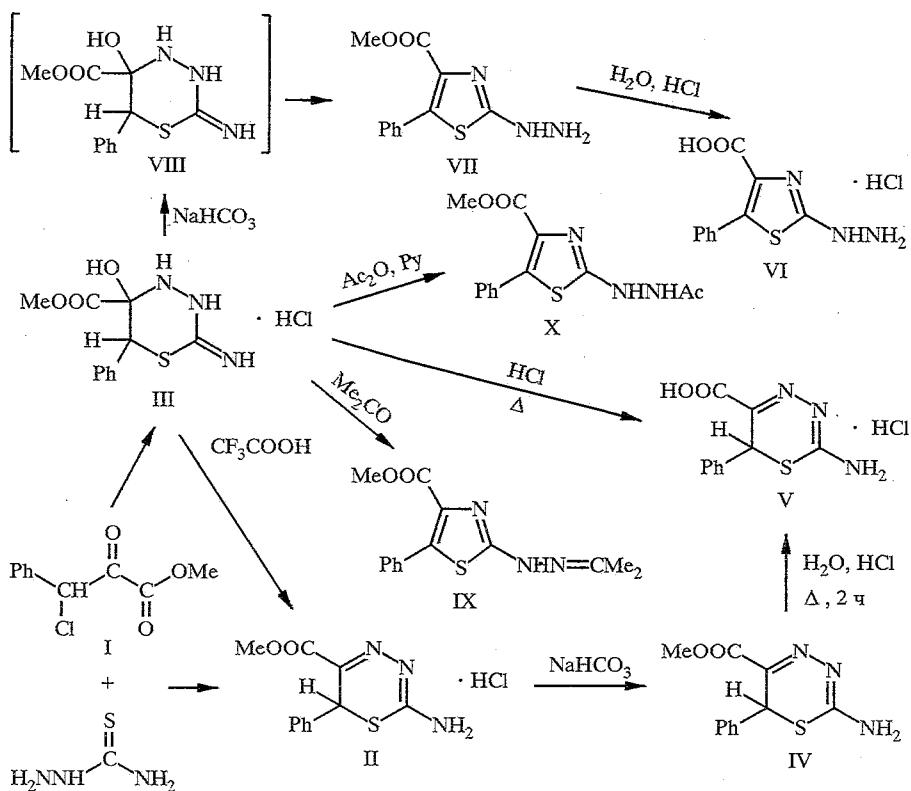
**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ
2-АМИНО-5-МЕТОКСИКАРБОНИЛ-6-ФЕНИЛ-6Н-1,3,4-ТИАДИАЗИНА**

Взаимодействие метилового эфира 3-фенил-3-хлор-2-оксопропионовой кислоты с тиосемикарбазидом приводит к образованию в зависимости от кислотности среды 2-амино-5-метоксикарбонил-6-фенил-6Н-1,2,3-тиадиазина, изомерного ему 2-гидразино-4-метоксикарбонил-5-фенилтиазола, либо соответствующих карбоновых кислот. Промежуточным на пути к тиадиазину является его ковалентный 4,5-гидрат. Эти реакции подчиняются термодинамическому контролю. Ацетилирование упомянутого тиадиазина проходит либо с сохранением тиадиазиновой структуры, либо с экстригацией атома серы и образованием ацетилированного 3-амино-4-фенил-5-метоксикарбонилиширазола.

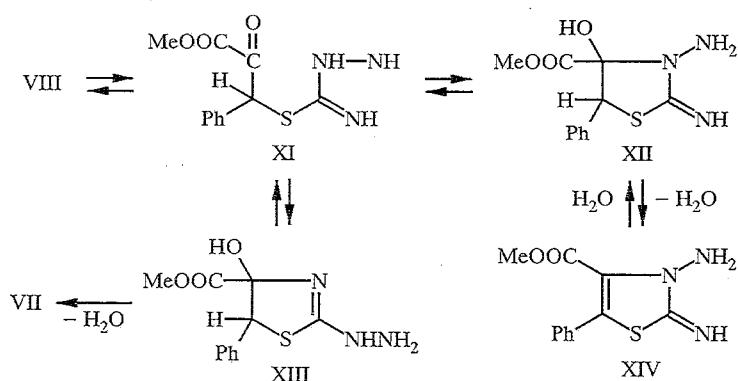
Наиболее распространенным способом получения 1,3,4-тиадиазинов является реакция Бозе — взаимодействие тиосемикарбазидов с α -галогенкарбонильными соединениями [1—3]. Недавно нами было показано [4], что реакция тиосемикарбазида с метиловым эфиром 3-фенил-3-хлор-2-оксопропионовой (фенилхлорпировиноградной) кислоты I в ацетонитриле, в отличие от реакции с его ближайшим структурным аналогом — этиловым эфиром бромпировиноградной кислоты в концентрированной соляной кислоте [5], приводит не к ожидаемому тиадиазину II, а к циклическому полутиадиазину III, т. е. к ковалентному 4,5-гидрату [6] тиадиазина II. Есть все основания считать его непосредственным предшественником конечного продукта в том варианте реакции Бозе, в котором замыкание цикла заканчивается образованием связи N^4-C^5 [2]. До сих пор образование продуктов, подобных III, в реакции Бозе отмечено не было.

В настоящей работе мы исследовали вопрос о взаимных отношениях соединений II и III и о превращениях этих гетероциклов в производные тиазола и пиразола.

В противоположность конденсации хлоркетона I с тиосемикарбазидом в нейтральном растворителе [4], проведение этой реакции в присутствии эквимольного количества трифтормукусной кислоты ведет к гладкому получению тиадиазина II в виде его гидрохлорида, из которого свободное основание IV может быть выделено обработкой водным раствором бикарбоната натрия. В то же время конденсация в концентрированной соляной кислоте при 0 °C, которая в случае этилхлорпируваты приводит к тиадиазину с сохраненной этоксикарбонильной группой [5], в нашем случае ведет к смеси метоксикарбонильного (II) и карбоксильного (V) производных, т. е. имеет место частичный гидролиз заместителя. Роль трифтормукусной кислоты при получении тиадиазина II состоит в дегидратации промежуточного гидроксисоединения III, что легко демонстрируется гладким образованием из него продукта дегидратации при действии трифтормукусной кислоты в условиях получения тиадиазина II непосредственной конденсацией тиосемикарбазида + I; наличие же в реакционной массе HCl в виде соли III оказывается недостаточным для кислотно-катализируемой дегидратации, по крайней мере в примененных условиях. Легкая и гладкая дегидратация соединения III в тиадиазин II — дополнительный довод в пользу приписания и первому из них структуры с шести-, а не с пятичленным циклом, сделанного нами на основании интерпретации спектров ЯМР ^{13}C , несмотря на легкость его превращений в производные тиазола [4].



При двухчасовом кипячении соединений II—IV в концентрированной соляной кислоте обычно наблюдаемой в этих условиях рецикллизации в производные 2-имино-3-аминотиазолина [1—3] или 2-гидразинотиазола [2, 5] не происходит, а имеет место лишь дегидратация (в случае соединения III) и гидролиз сложноэфирной группы с сохранением тиадиазинового цикла, приводящие к соединению V. При более же длительном кипячении происходит рецикллизация этого продукта и образуется производное 2-гидразинотиазола VI, идентичное полученному нами ранее кислотным гидролизом заведомого 2-гидразино-4-метоксикарбонил-5-фенилтиазола VII [7], то есть идет рецикллизация с разрывом связи N^4-C^5 и последующей атакой этого атома углерода на негидразиновый атом азота. Эти наблюдения подтверждают вывод о замедлении рецикллизации 2-амино-6Н-1,2,4-тиадиазинов 5-алкоксикарбонильной или карбоксильной группами и о том, что эти заместители направляют рецикллизацию в сторону образования 2-гидразинотиазолов [2—5], но противоречат общности вывода об отрицательном



влиянии фенильного заместителя в положении 6 на стабильность тиадиазинового цикла [2].

Попытка выделить свободное основание VIII из его гидрохлорида III даже в столь мягких условиях как обработка водным раствором бикарбоната натрия при комнатной температуре приводит к образованию его изомера — гидразинотиазола VII, то есть рециклизация происходит значительно быстрее, чем даже при кипячении с концентрированной соляной кислотой. Таким образом, относительно редкое направление рециклизации (не с образованием производного 2-имино-3-аминотиазолина XIV [1—3]) гораздо быстрее осуществляется в практически нейтральных условиях, чем в кислых. Очевидно, рециклизация основания VI происходит быстрее возможной дегидратации VIII → IV, так как соединение IV в использованных нами мягких условиях вполне стабильно.

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Найдено, %				Брутто-формула	$T_{\text{пл.}}$, °C (растворитель)	Выход, %
	C	H	N	S(Cl)			
II	46,25 46,32	4,20 4,17	14,71 15,04	11,22 11,19 (12,41) (12,44)	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$	157...159 (MeCN)	86 (А), 90 (Б)
IV	53,02 53,06	4,41 4,41	16,87 16,84	12,87 12,91	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	140...142 (i-PrOH)	100
V	44,21 44,17	3,31 3,30	15,46 15,50	11,81 12,01	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$	282...284 (ДМФА)	87 (А), 71 (Б), 62 (В)
XV	53,62 53,34	4,46 4,47	14,43 13,98	11,01 11,08	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$	164...166 (i-PrOH)	79 (А), 83 (Б)
XVI	60,25 61,14	5,02 5,01	16,22 16,08	(13,05) (13,17)	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$	226...227,5 (ДМСО)	88 (А), 5 (Б)

Таблица 2

ИК и ПМР спектры синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ПМР, δ , м. д. (растворитель)
II	3400...2500 (NH), 1735 (C=O), 1650, 1635 (C=N, NH)	3,83 (3H, с, MeO), 5,93 (1H, с, CH), 7,0...7,5 (5H, м, Ph), 8,9 (3H, уш. с, NH); (ДМСО-D ₆)
IV	3400...2600 (NH), 1715 (C=O), 1650 (C=N, NH)	3,76 (3H, с, MeO), 5,46 (1H, с, CH), 6,2 (2H, уш. с, 2H); 6,9...7,4 (5H, м, Ph); (ДМСО-D ₆)
V	3300...2550 (NH, OH), 1710 (C=O)	6,00 (1H, с, CH), 7,53 (5H, с, Ph); (ДМФА-D ₇)
XV	3380...3100 (NH), 1740 (OC=O), 1710, 1705, 1695 (MeC=O)	2,00 (3H, с, MeCO), 3,80 (3H, с, MeO), 5,33 (1H, с, CH), 6,7...7,4 (6H, м, Ph, NH); (ДМСО-D ₆)
XVI	3345...3275, 3380 (NH), 1735 (OC=O), 1710, 1705, 1695, 1685 (MeC=O), 1615 (C=N, NH)	1,95 (3H, уш. с, MeCO), 3,75 (3H, с, MeO), 7,37 (5H, с, Ph), 9,69 (1H, уш. с, NH); (ДМСО-D ₆)

Другими примерами сужения цикла соединения III с превращением в производные 2-гидразинотиазола являются получение гидразона IX при кипячении его в ацетоне и ацетилгидразина X при действии уксусного ангидрида в пиридине [4].

Мы полагаем, что наличие в тиадиазинах II и IV двух электроноакцепторных групп (Ph; COOMe или COOH) затрудняет их дипротонирование и соответственно уменьшает скорость трансаннулярной атаки позитивированного в дикатионе атома C⁵ на атом N³, являющуюся ключевой при образовании 2-имино-3-аминотиазолинов [3, 8]. При этом становится конкурентноспособным другое направление рециклизации — посредством гидратации двойной связи N⁴—C⁵ в соединениях II, IV с образованием ковалентных гидратов III, VIII и такая же реакция для кислоты V. Ковалентные же гидраты III, VIII могут находиться в отношениях кольчачто-цепной таутомерии с производными изотиосемикарбазида типа XI, а через последнее — с ковалентными гидратами 2-имино-3-аминотиазолинов и 2-гидразинотиазолов, например, XII, XIII. Поскольку тиадиазины и тиазолины — неароматические гетероциклы, а тиазолы — ароматические, то дегидратация соединений типа VI и XII в первые два типа циклов обратима [3, 8], а типа XII в 2-гидразинотиазолы — необратима. Это и объясняет описанные нами здесь и в работе [4] перегрупировки — их результат есть следствие термодинамического контроля. Существенно, что аналогичные соединениям III, VIII 4-гидрокситиазолины выделены и охарактеризованы как ключевые промежуточные продукты родственного реакции Бозе синтеза тиазолов по Ганчу, и в отношении них рассматривались проблемы кольчачто-цепной изомерии и таутомерии, аналогичные рассмотренным здесь, см., например, [4, 9–11].

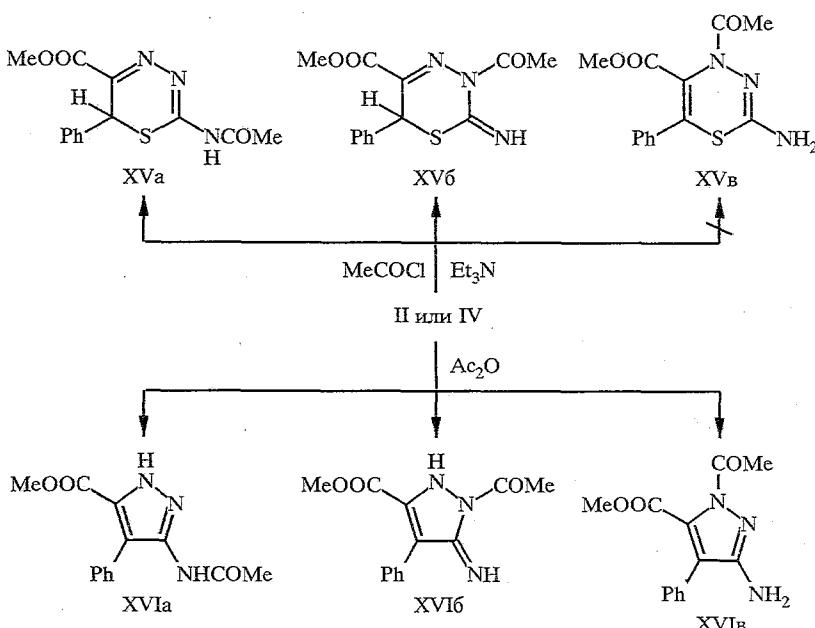
Строение и состав тиадиазинов II, IV, V подтверждаются представленными в табл. 1–3 данными. В частности, количество, химические сдвиги и мультиплетность пиков в спектрах ЯМР ¹³C точно соответствуют этим структурам; оказалось возможным провести отнесение всех пиков, соответствующих атомам углерода тиадиазинового цикла (табл. 3). Обращает на себя внимание сильное дезэкранирование всех протонов в спектре ПМР гидрохлорида II по сравнению со спектром соответствующего основания IV, особенно заметное для протонов у атомов азота.

Таблица 3

Спектры ЯМР ¹³C тиадиазинов II*, IV*

Соединение	C ^{2,7}	C ⁵	C ⁶	C ⁸
II	165,74 (c), 166,15 (c)	144,82 (д), ² J _{CH} 6,6	41,09 (д), ¹ J _{CH} 145,2	57,43 (кв), ¹ J _{CH} 148,3
V	165,93 (c), 166,08 (c)	145,69 (д), ² J _{CH} 6,9	40,52 (д), ¹ J _{CH} 150,3	—
Соединение	C ⁱ	C ^o	C ^m	C ^p
II	139,51 (т), ³ J _{CH} 7,3	130,18 (дт), ¹ J _{CH} 156,2, ³ J _{CH} 5,3	133,45 (дд), ¹ J _{CH} 163,00 ³ J _{CH} 7,3	133,08 (дт), ¹ J _{CH} 169,1, ³ J _{CH} 7,1
V	139,06 (т), ³ J _{CH} 6,6	130,19 (дт), ¹ J _{CH} 156,2, ³ J _{CH} 6,6	132,88 (дд), ¹ J _{CH} , 163,0 ³ J _{CH} 6,6	133,08 (дт), ¹ J _{CH} 169,1, ³ J _{CH} 6,6

* II, R = Me; V, R = H.



Известно, что ацилирование 1,3,4-тиадиазинов и их 2-аминопроизводных в зависимости от их строения, природы ацилирующего реагента и условий реакции идет по разным атомам азота, иногда (с сужением цикла) по атому серы, но чаще сопровождается экструзией последнего [2, 3]. Рассматриваемый нами тиадиазин IV либо его гидрохлорид II реагирует с ацетилхлоридом в присутствии триэтиламина с образованием продукта, соответствующего по составуmonoацетильному производному исходного гетероцикла, — без потери атома серы. Наличие в его спектре ПМР (табл. 1) синглета при 5,33 м. д., т. е. в области, где обычно проявляется метиновый протон звена PhCH тиадиазинового цикла (соединения II, IV, V в табл. 1; III в работе [4]). Этот фрагмент не может присутствовать ни в каких тиазольных или тиазолиновых структурах. Следовательно, ацилирование в этих условиях не сопровождается рецикллизацией. Из трех возможных изомерных monoацетильных производных тиадиазина XVa — в 4Н-структуре XVb отпадает ввиду отсутствия метиновой группы, а выбор между двумя 6Н-структурами XVa, б пока с уверенностью сделать нельзя.

Кроме соединения XV при ацетилировании тиадиазинов II, IV был выделен минорный продукт, не содержащий серы. Он же получается в качестве единственного при ацетилировании уксусным ангидридом в присутствии или в отсутствие триэтиламина. По составу он соответствует monoацетильному производному 3-амино-4-фенил-5-метоксикарбонилпирацоля XVIa—в. В его спектрах ЯМР ¹H и ¹³C наблюдаются особенности, которые могут быть интерпретированы как признаки протекания в нем обменных процессов, связанных, возможно, с ацилотропией: в спектре ЯМР ¹³C резко уширены или не наблюдаются пики двух из трех пиразольных ядер углерода, уширен пик карбонильного углерода в ацетильной группе, а в спектре ПМР — протонов этой группы. Поэтому выбор между тремя возможными структурами XVIa—в или доказательство равновесий между ними должны быть предметом специального исследования.

Структурные формулы приведены с точностью прототропии, для описанных ранее соединений — в оригинальной форме.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены на микроскопном столике Boetius. ИК спектры сняты на спектрофотометре UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ПМР соединений II, IV, V записаны на приборе Varian-60 (60 МГц), соединений XV, XVI — на приборе Bruker -250 (250,13 МГц). Спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker MSL-400 (100,6 МГц) в ДMSO-D_6 . Внутренний стандарт ТМС.

Гидрохлорид 2-амино-5-метоксикарбонил-6-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазина (III). А. К раствору 9,1 г (0,1 моль) тиосемикарбазида и 11,4 г (0,1 моль) трифторуксусной кислоты в 150 мл ацетонитрила при 80 °C добавляют при перемешивании 21,2 г (0,1 моль) хлоркетона I и кипятят раствор при перемешивании в течение 4 ч, при этом через 2,5...3 ч начинается выпадение кристаллического осадка тиадиазина II. После охлаждения осадок отфильтровывают и промывают холодным ацетонитрилом.

Б. Суспензию 3,0 г (9,9 ммоль) гидроксисоединения III в растворе 1,2 г (10,5 ммоль) трифторуксусной кислоты в 35 мл ацетонитрила перемешивают 1 ч при 55...60 °C, далее обрабатывают, как указано выше.

2-Амино-5-метоксикарбонил-6-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазин (IV). Суспензию гидрохлорида II в избытке 0,5% водного раствора бикарбоната натрия перемешивают 2 ч при комнатной температуре, осадок отфильтровывают и промывают водой.

Гидрохлорид 2-амино-5-карбокси-6-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазина (V). А. Раствор 3,0 г (9,9 ммоль) гидроксисоединения III в 15 мл концентрированной соляной кислоты кипятят 2 ч. Выпавший осадок после охлаждения отфильтровывают и промывают водой.

Аналогичным образом гидрохлорид карбокситиадиазина V получают из гидрохлорида тиадиазина II (Б) и его свободного основания IV (В).

Гидрохлорид 2-гидразино-5-фенил-4-карбокситиазола (VI). Раствор 3,0 г (9,9 ммоль) гидроксисоединения III в 15 мл концентрированной соляной кислоты кипятят в течение 6 ч. Через 20...30 мин начинается выпадение осадка тиадиазина V, который затем постепенно растворяется. После охлаждения вновь выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из диметилформамида. Выход 1,50 г (53%). Продукт идентичен заведомому препаратору [6].

2-Гидразино-5-фенил-4-метоксикарбонилтиазол (VII). К раствору 2,0 г (7 ммоль) гидроксисоединения III в 50 мл воды доливают при перемешивании 25 мл 5% водного раствора бикарбоната натрия и реакционную смесь выдерживают 30 мин при 20 °C. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают водой. Выход 0,70 г (40%). Продукт идентичен заведомому препаратору [6].

Моноацетильное производное 2-амино-5-метоксикарбонил-6-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазина (XV). А. К раствору 8,0 г (28 ммоль) гидрохлорида II и 5,7 г (56 ммоль) триэтиламина в 50 мл ацетонитрила при перемешивании в атмосфере аргона при 0...5 °C добавляют 2,2 г (28 ммоль) ацетилхлорида и перемешивание продолжают при 20 °C в течение 16 ч. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют воду, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и после сушки перекристаллизовывают из изопропилового спирта.

Б. Аналогичным образом с использованием эквимольных количеств реагентов получают соединение XV из свободного основания IV.

Моноацетильное производное 3-амино-4-метоксикарбонил-5-фенилпиразола (XVI). А: Кипятят 4 ч 3,6 г (13 ммоль) гидрохлорида II и 5,00 г (49 ммоль) уксусного ангидрида в 30 мл бензола. Избыток уксусного ангидрида и растворитель отгоняют, остаток кристаллизуют из диметилсульфоксида. ЯМР ^{13}C : 26,45, $^{1}\text{J}_{\text{CH}}$ 128,1 (кв, MeCO); 55,47, $^{1}\text{J}_{\text{CH}}$ 147,7 (кв, MeO); 130,96, $^{1}\text{J}_{\text{CH}}$ 160,7, $^{3}\text{J}_{\text{CH}}$ 7,2 (дт, C^P); 131,60, $^{1}\text{J}_{\text{CH}}$ 160,4, $^{3}\text{J}_{\text{CH}}$ 6,2 (дд, C^M); 133,61, $^{1}\text{J}_{\text{CH}}$ 160,3 (дм, C^O); 134,68 $^{3}\text{J}_{\text{CH}}$ 6,0 (т, C^I); 173,83 (С, MeOCO); 99,35 (с, C⁴); 123,63 (ущ. с, C^{3,5}).

Б. Нерастворимый в изопропиловом спирте остаток при перекристаллизации соединения XV, полученного с применением ацетилхлорида (см. выше), представляет собой соединение XVI, идентичное полученному способом А.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beyer H. // Z. Chem. — 1969. — Bd 9. — S. 361.
2. Усольцева С. В., Андронникова Г. П., Мокрушин В. С. // ХГС. — 1991. — № 4. — С. 435.
3. Новикова А. П., Перова Н. М., Чупахин О. Н. // ХГС. — 1991. — № 11. — С. 1443.

4. Мамедов В. А., Бердников Е. А., Валеева В. Н., Исмаев И. Э., Ризванов И. Х., Антохина Л. А., Нуретдинов И. А., Чернов П. П. // Изв. АН. Сер. хим. — 1993. — № 11. — С. 1962.
5. Усольцева С. В., Андронникова Г. П., Николаева С. Л., Лебедев А. Т., Шевырин В. А. // ХГС. — 1991. — № 11. — С. 554.
6. Пожарский А. Ф. // Теоретические основы химии гетероциклов. — М.: Химия, 1985. — С. 235.
7. Мамедов В. А., Валеева В. Н., Антохина Л. А., Нуретдинов И. А. // Изв. АН. Сер. хим. — 1993. — № 6. — С. 1422.
8. Busby R. E., Dominey T. W. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1980. — N 6. — P. 890.
9. Arakava K., Miyasaka T., Otsuka H. // Chem. Pharm. Bull. — 1972. — N 5. — P. 1041.
10. Драч Б. С., Долгушина И. Ю., Кирсанов А. В. // ЖОрХ. — 1973. — Т. 9, № 2. — С. 414.
11. Vernin G. // General Synthetic Methods for Thiazole and Thiazolium Salts. In: Thiazole and its Derivatives / Ed. Metzger J. V. — N. Y.: Intersc. Publ., 1979. — Bd 1. — P. 165.

Институт органической и физической химии
им. А. Е. Арбузова Казанского научного
центра РАН, Казань 420083

Поступило в редакцию 19.06.96