

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

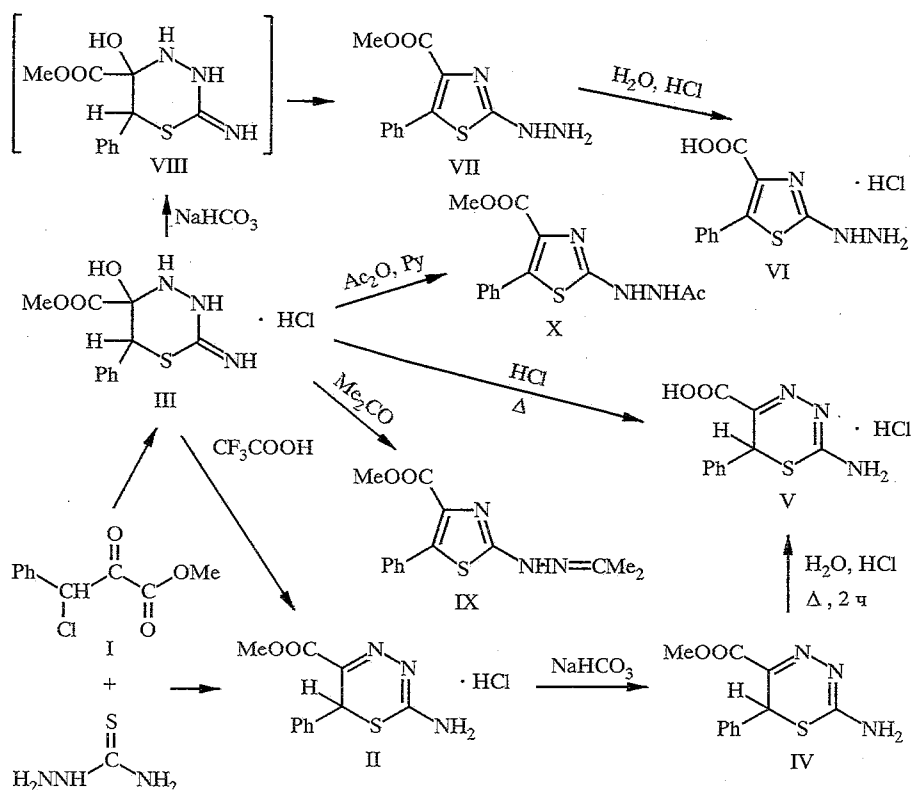
СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ 2-АМИНО-5-МЕТОКСИКАРБОНИЛ-6-ФЕНИЛ-6Н-1,3,4-ТИАДИАЗИНА

Взаимодействие метилового эфира 3-фенил-3-хлор-2-оксипропионовой 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 экстружией атома серы и образованием ацетилированного 3-амино-4-фенил-5-метоксикарбонилпиразола.

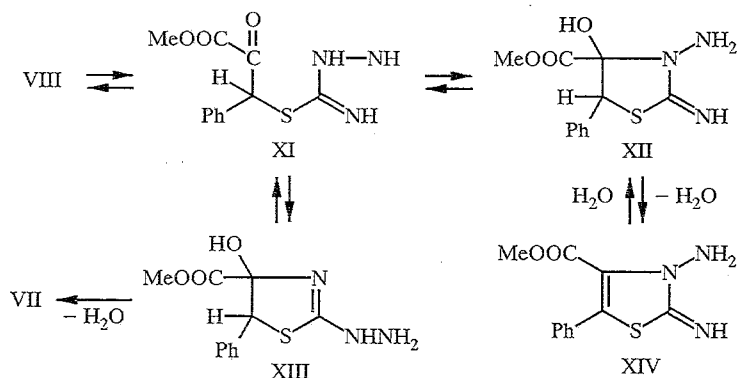
Наиболее распространенным способом получения 1,3,4-тиадиазинов является реакция Бозе — взаимодействие тиосемикарбазидов с α -галогенкарбонильными соединениями [1—3]. Недавно нами было показано [4], что реакция тиосемикарбазида с метиловым эфиром 3-фенил-3-хлор-2-оксипропионовой (фенилхлорпировиноградной) 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 полугидразиналю 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 трифторуксусной 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 этилхлорпирувата 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 трифторуксусной кислоты при получении тиадиазина II состоит в дегидратации промежуточного гидроксисоединения III, что легко демонстрируется гладким образованием из него продукта дегидратации при действии трифторуксусной 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 рециклизации 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 тиадiazинового цикла, приводящие к соединению V. При более же длительном кипячении происходит рециклизация 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 рециклизация с разрывом связи N^4-C^5 и последующей атакой этого атома углерода на негидразинный атом азота. Эти наблюдения подтверждают вывод о замедлении рециклизации 2-амино-6Н-1,2,4-тиадiazинов 5-алкоксикарбонильной или карбоксильной группами и о том, что эти заместители направляют рециклизацию 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, % Вычислено, %				Брутто-формула	Т _{пл} , °C (растворитель)	Выход, %
	C	H	N	S(Cl)			
II	<u>46,25</u> 46,32	<u>4,20</u> 4,17	<u>14,71</u> 15,04	<u>11,22</u> 11,19 (12,41) (12,44)	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ S·HCl	157...159 (MeCN)	86 (А), 90 (Б)
IV	<u>53,02</u> 53,06	<u>4,41</u> 4,41	<u>16,87</u> 16,84	<u>12,87</u> 12,91	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	140...142 (i-PrOH)	100
V	<u>44,21</u> 44,17	<u>3,31</u> 3,30	<u>15,46</u> 15,50	<u>11,81</u> 12,01	C ₁₀ H ₈ N ₃ O ₂ S·HCl	282...284 (ДМФА)	87 (А), 71 (Б), 62 (В)
XV	<u>53,62</u> 53,34	<u>4,46</u> 4,47	<u>14,43</u> 13,98	<u>11,01</u> 11,08	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	164...166 (i-PrOH)	79 (А), 83 (Б)
XVI	<u>60,25</u> 61,14	<u>5,02</u> 5,01	<u>16,22</u> 16,08	<u>(13,05)</u> (13,17)	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃	226...227,5 (ДМСО)	88 (А), 5 (Б)

Таблица 2

ИК и ПМР спектры синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻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 трансанулярной 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 кольчато-цепной таутомерии с производными изотиосемикарбазида типа XI, а через последние — 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] перегруппировки — 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 кольчато-цепной изомерии и таутомерии, аналогичные рассмотренным здесь, см., например, [4, 9—11].

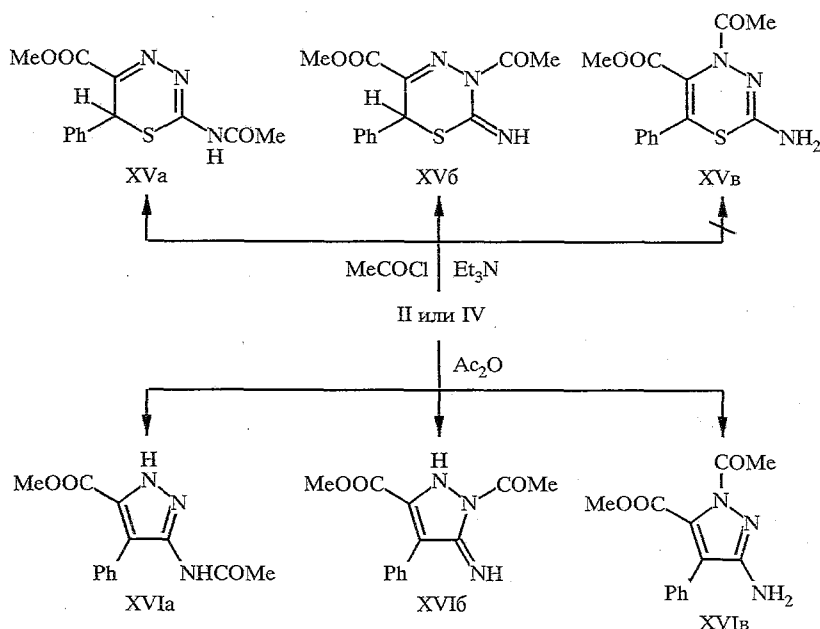
Строение и состав тиадиазинов II, IV, V подтверждаются представленными в табл. 1—3 данными. В частности, количество, химические сдвиги и мультиплетность пиков в спектрах ЯМР ¹³C точно соответствуют этим структурам; оказалось возможным провести отнесение всех пиков, соответствующих атомам углерода тиадиазинового 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 (с), 166,15 (с)	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 (с), 166,08 (с)	145,69 (д), ² J _{CH} 6,9	40,52 (д), ¹ J _{CH} 150,3	—
Соединение	C ^d	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 экстррузией последнего [2, 3]. Рассматриваемый нами тиадiazин IV либо его гидрохлорид II реагирует с ацетилхлоридом в присутствии триэтиламина с образованием продукта, соответствующего по составу моноацетильному 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 тиадiazинового 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 рециклизацией. Из трех возможных изомерных моноацетильных производных тиадiazина XVa—в 4Н-структура XVb отпадает ввиду отсутствия метиновой группы, а выбор между двумя 6Н-структурами XVa,б пока с уверенностью сделать нельзя.

Кроме соединения XV при ацетилировании тиадiazинов 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 моноацетильному производному 3-амино-4-фенил-5-метоксикарбонилпиразола XVIa—в. В его спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C наблюдаются особенности, которые могут быть интерпретированы как признаки протекания в нем обменных процессов, связанных, возможно, с ацилотропией: в спектре ЯМР ^{13}C 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 Voetius. 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 $\text{DMSO}-d_6$. 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 °С 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 °С, 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 (V). 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 препарату [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 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают водой. Выход 0,70 г (40%). Продукт идентичен заведомому препарату [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 °С добавляют 2,2 г (28 ммоль) ацетилхлорида и перемешивание продолжают при 20 °С 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, C^4); 123,63 (уш. с, $\text{C}^{3,5}$).

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. Arakawa 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