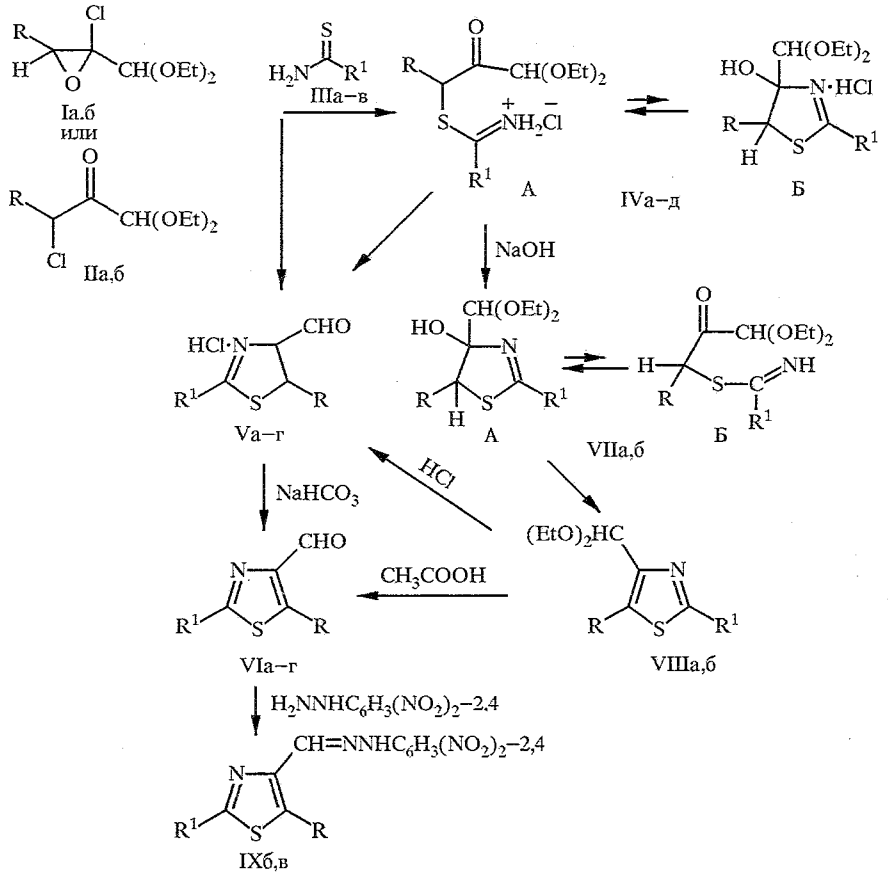
ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. — 1998. — № 1. — С. 124 —129

Ф. И. Гусейнов, Н. А. Юдина

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ 2,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 4-ФОРМИЛТИАЗОЛОВ

Взаимодействием ацетальсодержащих α-хлороксиранов и продуктов их перегруппировки — хлоркетонов с тиоамидами и N-аллилмочевиной получены новые 2,5-дизамещенные 4-формилтиазолы.

Ранее нами получены ацетальсодержащие α-хлороксираны I и высказано предположение, что эти соединения и продукты их перегруппировки — хлоркетоны II могут быть удобными синтонами в построении различных формилзамещенных гетероциклов и их производных [1]. В настоящей работе мы показали, что взаимодействие соединений I, II с тиоамидами IIIа,б и N-аллилтиомочевиной IIIв в зависимости от природы растворителя и температуры процесса протекает по-разному.



I, II a R = Me, б R = Ph; III a R^1 = Me, б R^1 = Ph, в R^1 = $NHCH_2CH{=}CH_2$; IV a R = Me, R^1 = Me, б R = Me, R^1 = $NHCH_2CH{=}CH_2$, в R = Ph, R^1 = Me, г R = Ph, R^1 = Ph, д R = Ph, R^1 = $NHCH_2CH{=}CH_2$; V, VI, IX a R = Me, R^1 = Me, б R = Ph, R^1 = Me, в R = Ph, г R = Ph, R^1 = $NHCH_2CH{=}CH_2$; VII, VIII a R = Ph, R^1 = Me, б R = Ph, R^1 = $NHCH_2CH{=}CH_2$

Таблица 1

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % / Вычислено, %		$T_{пл}$, °С	Спектр ПМР*, м. д. (ДМСО-D_6)	ИК спектр, $см^{-1}$	Выход, %
		N	Cl				
1	2	3	4	5	6	7	8
IVа	$C_{10}H_{20}NO_3SCl$	5,45 / 5,19	13,75 / 13,17	127...130	1,125 (6Н, т, $2CH_3$); 1,5 (3Н, д, CH_3); 2,65 (3Н, с, CH_3); 3,75 (4Н, к, $2OCH_2$); 4,45 (1Н, к, CH); 4,9 (1Н, с, CH); 13 (2Н, ш. п, NH_2^+)	1540 (C=N) 1670 (C=O) 2850...2970 (NH_2^+)	65
IVб	$C_{12}H_{25}N_2O_3SCl$	9,01 / 8,96	11,75 / 11,36	121...123	1,12 (6Н, м, $2CH_3$); 1,55 (3Н, д, CH_3); 3,7 (4Н, м, $2OCH_2$); 3,85 (2Н, м, CH_2); 4,53 (1Н, к, CH); 4,95 (1Н, с, CH); 5,3 (2Н, м, CH_2); 5,85 (1Н, м, CH); 10,5 (1Н, ш. п, NH); 10,95 (2Н, ш. п, NH_2^+)	—	65
IVв*	$C_{15}H_{22}NO_3SCl$	4,50 / 4,21	11,20 / 10,71	156...158	1,175 (6Н, м, $2CH_3$); 2,3 (3Н, с, CH_3); 3,675 (4Н, м, $2OCH_2$); 5,0 (1Н, с, CH); 5,67 (1Н, с, CH); 7,37 (3Н, м, Ph); 7,5 (2Н, ш. п, NH_2^+); 7,75 (2Н, м, Ph)	1619 (C=N) 1765 (C=O) 2850...2965 (NH_2^+)	75
IVг	$C_{20}H_{24}NO_3SCl$	3,86 / 3,55	10,11 / 9,02	167...169	1,075 (6Н, м, $2CH_3$); 3,725 (4Н, $2OCH_2$); 5,375 (1Н, с, CH); 5,75 (1Н, с, CH); 7,375 (3Н, м, Ph); 7,625 (4Н, Ph); 8,3 (3Н, м, Ph)	1480 (C=N) 1610 (C=O) 2860...2965 (NH_2^+)	75
IVд	$C_{17}H_{25}N_2O_3SCl$	13,15 / 12,65	10,31 / 9,98	138...140	1,1 (6Н, м, $2CH_3$); 3,6 (4Н, м, $2OCH_2$); 3,85 (2Н, м, CH_2); 4,65 (1Н, с, CH); 5,3 (2Н, м, CH_2); 5,45 (1Н, с, CH); 7,3 (3Н, м, Ph); 7,5 (2Н, м, Ph); 10,45 (1Н, ш. п, NH); 10,9 (2Н, уш. с, NH_2^+)	1172 (C—N) 1563 (C=N) 1650 (C=O) 2865...2970 (NH_2^+) 3110...3200 (NH)	70
Vа	C_6H_8NOSCl	7,23 / 7,89	19,73 / 20,00	135...139	1,5 (3Н, с, CH_3); 2,8 (3Н, с, CH_3); 9,85 (1Н, с, CHO)	—	55
Vб	$C_{11}H_{10}NOSCl$	5,97 / 5,80	14,95 / 14,80	163...165	2,75 (3Н, с, CH_3); 7,45 (5Н, с, Ph); 7,75 (1Н, ш. п, NH^+); 9,95 (1Н, с, CHO)	1598 (C=N) 1700 (CHO) 2875 (NH^+)	60
Vв	$C_{16}H_{12}NOSCl$	4,75 / 4,64	11,96 / 11,77	171...174	7,50 (8Н, м, Ph); 8,63 (2Н, м, Ph); 10,1 (1Н, с, CHO)	—	70

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Vг	$C_{13}H_{13}N_2OSCl$	10,15 / 9,98	13,07 / 12,65	140...142	4,10 (2H, м, CH_2); 5,37 (2H, м, CH_2); 5,92 (1H, м, CH); 7,56 (3H, м, Ph); 7,67 (2H, м, Ph); 8,9 (1H, ш. п, NH); 9,65 (1H, с, CHO)	1590 (C=N) 1686 (CHO) 2890 (NH^+) 3115 (NH)	75
VIa*[2]	C_6H_7NOS	9,74 / 9,93	—	130...133	1,53 (3H, с, CH_3); 2,85 (3H, с, CH_3); 9,8 (1H, с, CHO)	—	50
VIб	$C_{11}H_9NOS$	6,85 / 6,90	—	150...152	2,76 (3H, с, CH_3); 7,52 (5H, м, Ph); 9,75 (1H, с, CHO)	1580 (C=N) 1690 (CHO)	63
VIв	$C_{16}H_{11}NOS$	5,16 / 5,28	—	163...165	7,51 (8H, м, Ph); 8,1 (2H, м, Ph); 9,95 (1H, с, CHO)	1590 (C=N) 1693 (C=O)	71
VIг	$C_{13}H_{12}N_2OS$	11,53 / 11,48	—	155...157	4,0 (2H, м, CH_2); 5,25 (2H, м, CH_2); 6,0 (1H, м, CH); 7,5 (5H, с, Ph); 8,1 (1H, ш. п, NH); 9,61 (1H, с, CHO)	1540 (C=N) 1683 (C=O) 3110 (NH)	50
VIIa	$C_{15}H_{21}NO_3S$	5,03 / 4,74	—	131...133	1,17 (6H, м, $2CH_3$); 2,3 (3H, д, CH_3); 3,67 (4H, м, $2OCH_2$); 4,6 (1H, д, CH); 5,375 (1H, д, CH); 7,425 (3H, м, Ph); 7,55 (2H, м, Ph)	1630 (C=N) 3410 (OH)	50
VIIб	$C_{17}H_{24}N_2O_3S$	10,10 / 9,33	—	115...118	1,15 (6H, т, $2CH_3$); 3,575 (4H, м, $2OCH_2$); 3,95 (2H, м, CH_2); 5,225 (1H, с, CH); 5,3 (2H, м, CH_2); 5,8 (1H, м, CH); 7,375 (5H, м, Ph); 7,95 (1H, уш. с, NH)	—	55
VIIIa	$C_{15}H_{19}NO_2S$	5,24 / 5,02	—	—	1,17 (6H, м, $2CH_3$); 2,37 (3H, с, CH_3); 3,75 (4H, м, $2OCH_2$); 5,47 (1H, с, CH); 7,49 (5H, м, Ph)	—	50
VIIIб	$C_{17}H_{22}N_2O_2S$	8,91 / 8,80	—	128...130	1,15 (3H, м, CH_3); 3,61 (4H, м, $2OCH_2$); 3,79 (2H, м, CH_2); 5,27 (1H, с, CH); 5,312 (2H, м, CH_2); 6,01 (1H, м, CH); 7,375 (5H, м, Ph); 8,15 (1H, ш. п, NH)	1583 (C=N) 3120...3200 (N–H)	50
IXв	$C_{22}H_{16}N_5O_4S$	15,51 / 15,7	—	169...171	7,61 (5H, м, Ph); 7,85 (1H, с, Ar); 8,13 (5H, м, Ph); 8,63 (1H, м, Ar); 8,79 (1H, с, CH=N); 8,95 (1H, д, Ar); 11,76 (1H, ш. п, NH)	1585 (C=N) 3120...3185 (NH)	76
X	$C_{19}H_{17}N_6O_4SCl$	18,01 / 18,24	7,03 / 7,70	162...164	4,075 (2H, м, CH_2); 5,55 (2H, м, CH_2); 5,95 (1H, м, CH); 7,575 (5H, м, Ph); 7,95 (1H, с, H^3); 8,63 (1H, м, H^2); 8,85 (1H, с, CH=N); 9,125 (1H, д, H^1); 10,65 (1H, ш. п, NH); 11,5 (1H, с, N–NH)	1465...1480 (C=N) 2860...2895 (NH_2^+) 3250 (NH)	70

*[2] Спектры ПМР соединений IVв, Vб сняты в $CDCl_2$.
*[2] Спектры ПМР соединений VIa—г, VIIa,б сняты в $CO(CD_3)_2$.

Так, при проведении реакции в эфире при комнатной температуре реализуется лишь первая стадия реакции Ганча [2], в результате которой образуются с высоким выходом (75...90%) S-алкильные полифункциональные соединения IVа—д, существующие в ациклической форме (табл. 1, 2). В ИК спектрах соединений IVа—в в кристаллическом состоянии присутствует характерная интенсивная полоса C=O группы при 1695 $см^{-1}$, а также полоса поглощения группы $C=N^{+}H_2$ в области 2965 $см^{-1}$ при отсутствии колебаний группы OH. Спектры ПМР соединений IVа—г помимо других имеют сигналы протонов метиновых групп ацетального фрагмента в виде синглета в области 5,0...5,4 м. д. и протонов 5-H при 5,4...5,7 м. д. Наличие в спектрах ЯМР ^{13}C соединений IV сигнала в области 180...185 м. д., характерного для карбонильного атома углерода, подтверждает существование ацеталей в ациклической таутомерной форме (А).

В полярных растворителях (ацетонитрил, этилацетат) и при температуре 60...80 °C реакция хлороксиранов и хлоркетонов с нуклеофилами сразу приводит к образованию гидрохлоридов замещенных 4-формилтиазолов V с высоким выходом, соединения IV в этих условиях также переходят в альдегиды V. Наличие альдегидной группы в этих соединениях подтверждается интенсивной полосой поглощения в ИК спектрах тиазолов V в области 1685...1700 $см^{-1}$, характерной для сопряженной карбонильной группы. Протоны альдегидной группы в спектрах ПМР соединений V проявляются в виде синглета в области 9,65...9,95 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C тиазолкарбальдегидов V сигнал альдегидного углеродного атома находится в области 180...185 м. д. (J_{CH} 170 Гц).

По-видимому, образование альдегидов V протекает через серию последовательных превращений — дегидратацию и переход ацеталя в альдегид. Каждую из этих стадий нам удалось подтвердить экспериментально. Например, показано, что взаимодействие соединений IV с эквимолярным количеством гидроксида натрия приводит к стабильным ацеталям VII, существующим в циклической форме как в кристаллическом состоянии, так и в растворах. Действительно, у VII в кристаллическом состоянии отсутствует поглощение в области 1675 $см^{-1}$, характерное для карбонильной группы, и имеется уширенная полоса при 3340 $см^{-1}$, соответствующая гидроксильной группе. В спектрах ЯМР ^{13}C растворов этих соединений также отсутствует сигнал, который мог бы быть отнесен к сигналу атома углеродной карбонильной группы, но присутствует сигнал атома углерода полуаминального фрагмента $C_{(4)}$. Характерной особенностью спектров ЯМР ^{1}H и ^{13}C является удвоение соответствующих сигналов этоксильных групп ацеталей.

Таблица 2

Спектры ЯМР ^{13}C соединений IV—VII в ДМСО-D_6

Соединение	Химический сдвиг, м. д.
IVв	15,01 к ($\underline{C}H_3CH_2$); 17,96 к (CH_3); 55,27 д ($\underline{C}H$—Ph); 55,76 т (OCH_2); 102,57 д (CH); 128,4, 128,6, 128,71, 129,36 (Ph); 164,93 с (C=N); 180,0 д (HC=O)
IVд	14,3 к ($\underline{C}H_3CH_2$); 47,9 д ($\underline{C}H$—Ph); 48,1 т (CH_2—N); 57,6 т (OCH_2); 90,7 д (CH); 119 т (CH_2=); 128,1, 128,53, 128,9, 129,54 (Ph); 138 д (CH=); 168 с (C=N); 181 с (CHO)
Va	19,0 к (CH_3); 130,1, 130,5, 130,9, 131,5 (Ph); 149,3 с ($C_{(5)}$); 153,2 с ($C_{(4)}$); 167,7 с ($C_{(2)}$); 184,9 д (CHO)
Vг	49,4 т (CH_2—N); 118 т (CH_2=); 130,5, 130,7, 130,9, 131,4 (Ph); 133 д (CH=); 136,1 с ($C_{(5)}$); 147,3 с ($C_{(4)}$); 171,1 с ($C_{(2)}$); 185 д (CHO)
VIг	46,0 т (CH_2—N); 116 т (CH_2=); 128,4, 128,63, 128,8, 129,35 (Ph); 134 д (CH=); 141 с ($C_{(5)}$); 144 с ($C_{(4)}$); 166 с ($C_{(2)}$); 182 д (CHO)
VIIа	15,5 к ($\underline{C}H_3CH_2$); 20,54 к (CH_3); 57,64 д ($C_{(5)}$); 64,71 т (OCH_2); 105,57 д (4-CH); 108,53 с ($C_{(4)}$); 127,1, 127,8, 130,6, 137,1 (Ph); 166,7 с ($C_{(2)}$)

Взаимодействие соединения IV с двумя молями гидроксида натрия или обработка основания VII вторым эквивалентом щелочи в эфире приводит к образованию тиаазолидинацеталей VIII, структура которых доказана ИК спектроскопией, ЯМР ^{1}H и ^{13}C, а также превращением их в тиазолкарбальдегиды V. При обработке ацеталя VIII соляной кислотой был получен альдегид Va, константы которого совпадают с продуктом превращения IVa в полярных растворителях, что подтверждает предложенную схему. Следует отметить, что во многих случаях в целенаправленном синтезе для избирательного проведения реакций применяются не альдегиды, а их ацетали. В этом плане ацетали тиазол-4-карбальдегидов представляют несомненный интерес для препаративных синтезов. Обработка гидрохлоридов тиазолов V раствором бикарбоната натрия приводит к соответствующим формилтиазолам VI, которые также могут быть получены и из ацеталей VIII при обработке их уксусной кислотой. Структура тиазолальдегидов VI, представляющих собой устойчивые кристаллические вещества, доказана методами ИК спектроскопии и ЯМР ^{1}H и ^{13}C, подтверждена элементным анализом (табл. 1, 2). Кроме того, они были охарактеризованы в виде гидразонов IXб,в.

В заключение можно отметить, что предложенные новые методы синтеза 2,5-дизамещенных 4-формилтиазолов существенно отличаются от известных [3—5] тем, что в указанных реакциях формирование тиазольного кольца и образование альдегидной группы происходит в одну стадию.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры веществ сняты на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на спектрометре Tesla BW-567 (100 МГц), внутренний стандарт ГМДС. Физико-химические характеристики полученных соединений приведены в табл. 1, 2.

Гидрохлорид S-2-оксо-1-метил-3,3-диэтоксипропилимидотионата (IVa). А. К смеси 2,2 г (29,6 ммоль) тиоацетамида и 50 мл хлороформа при комнатной температуре добавляют раствор 5,79 г (29,6 ммоль) α-хлоркетона IIа в 10 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивают при кипении растворителя 5 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из ацетона.

Аналогично получают соединение IVб.

По той же методике, но с заменой растворителя на эфир, получены соединения IVв—д.

Б. Перечисленные соединения IVa—г синтезированы также указанным выше способом из соответствующих хлороксиранов и тиоамидов. Физико-химические характеристики веществ, полученных методами А и Б, идентичны.

Гидрохлорид 2,5-диметил-4-формилтиазола (Va). А. К смеси 1,46 г (19,5 ммоль) тиоацетамида и 45 мл ацетонитрила добавляют при комнатной температуре 3,81 г (19,5 ммоль) α-хлоркетона IIа в 10 мл ацетонитрила. Реакционную смесь кипятят 10 ч, осадок отфильтровывают, промывают ацетоном.

По той же методике получены формилтиазолы Vб—г.

Б. Смесь 2 г (5,37 ммоль) соединения IVa и 30 мл этилацетата кипятят 10 ч. Кристаллы отфильтровывают, промывают ацетоном.

Аналогично получают тиазолы Vб—г.

В. Смесь 1,5 г (5,4 ммоль) соединения VIIIа и 20 мл 10% соляной кислоты перемешивают 3 ч при комнатной температуре. Реакционную массу дважды экстрагируют хлороформом (по 20 мл). Органический слой сушат над $MgSO_4$. После удаления растворителя выпавшие кристаллы Va отфильтровывают, промывают ацетоном.

Формилтиазолы Va—г, полученные методами А—В, имеют идентичные физико-химические характеристики.

Диэтилацеталь 2-метил-4-окси-5-фенил-4,5-дигидротиазол-4-карбальдегида (VIIa). К смеси 1,5 г (4,52 ммоль) соединения IVa и 25 мл эфира при −5 °С добавляют 0,18 г (4,52 ммоль) NaOH. Реакционную смесь перемешивают при охлаждении 2 ч и 1 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают. Фильтрат упаривают в вакууме. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают холодным эфиром.

Соединение VIIб получено аналогично.

Диэтилацеталь 2-метил-5-фенилтиазол-4-карбальдегида (VIIIа). К смеси 1,5 г (4,01 ммоль) соединения IVа и 30 мл эфира при охлаждении холодной водой добавляют 0,4 г (8,02 ммоль) NaOH. Реакционную смесь перемешивают при охлаждении 1 ч и затем при комнатной температуре 4 ч. Осадок отфильтровывают. Фильтрат упаривают в вакууме. Выпавшие желтые кристаллы отфильтровывают и промывают небольшим количеством холодного эфира.

Тиазол VIIIб получен аналогично.

2-Метил-4-формил-5-метилтиазол (VIа). А. Кипятят 1,5 г (5,4 ммоль) соединения VIIIа в смеси 15 мл хлористого метилена и 15 мл уксусной кислоты 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают холодным ацетоном.

Б. Смесь 1,5 г (6,26 ммоль) соединения Va и 30 мл 5% раствора $NaHCO_3$ кипятят 5 ч, затем экстрагируют хлороформом, сушат сульфатом магния. Хлороформ отгоняют в вакууме. Кристаллы промывают холодным ацетоном.

Аналогично из соответствующих тиазолов V синтезируют продукты VIб—г, которые по всем характеристикам идентичны соединениям, полученным по методу А.

2,4-Динитрофенилгидразон 2,5-дифенилтиазол-4-карбальдегида (IXв). К смеси 0,98 г (4,95 ммоль) 2,4-динитрофенилгидразина и 20 мл этилацетата при 60 °С добавляют 1,5 г (4,95 ммоль) альдегида VIв. Реакционную смесь выдерживают 1 ч при комнатной температуре, выпавшие оранжевые кристаллы IXв отфильтровывают и промывают этилацетатом.

Гидрохлорид 2,4-динитрофенилгидразона 2-метил-5-фенилтиазол-4-карбальдегида (IXб). К смеси 1,06 г (5,35 ммоль) 2,4-динитрофенилгидразина и 20 мл этилацетата добавляют 1,5 г (5,35 ммоль) соединения Vб. Реакционную смесь перемешивают при 60 °С 30 мин, а затем при комнатной температуре 3 ч. Выпадающие оранжевые кристаллы отфильтровывают, промывают этилацетатом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гусейнов Ф. И., Тагиев С. Ш., Москва В. В.* // ЖОрХ. — 1995. — Т. 31. — С. 1131.
2. *Вацуро К. В., Мищенко Г. Л.* // Именные реакции в органической химии. — М.: Химия, 1976. — С. 135.
3. *Simiti I., Farkas M., Silberg S.* // Ber. — 1962. — Bd 95. — S. 2672; C. A. — 1963. — Vol. 58. — 9043.
4. *Silberg A., Ursu A.* // Rev. Roumaine Chim. — 1965. — N 10. — P. 897.
5. *Ochler E., Sbiral E., El-Badawi M.* // Tetrah. Lett. — 1983. — Vol. 24. — P. 5599.

Казанский государственный технологический университет, Казань 420015, Россия

Поступило в редакцию 26.02.97