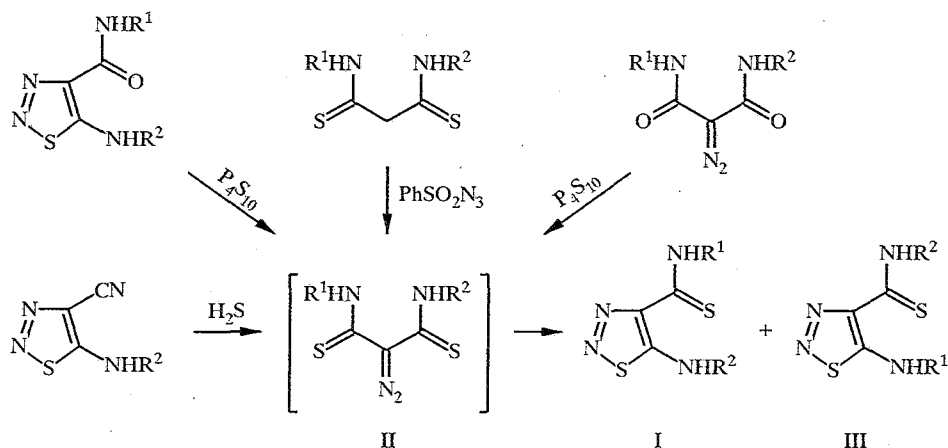


Ю. Ю. Моржерин, В. А. Бакулев, Е. Ф. Данкова,
В. С. Мокрушин

ИЗУЧЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ПЕРЕГРУППИРОВОК 5-АМИНО-1,2,3-ТИАДИАЗОЛ-4-КАРБОТИОАМИДОВ

Методом спектроскопии ГМР определена относительная стабильность и влияние растворителя на соотношение в смеси изомерных N,N-дизамещенных 5-амино-1,2,3-тиадиазол-4-карботиоамидов. Проведено хроматографическое разделение смеси 5-бензиламино-1,2,3-тиадиазол-4-N-метилкарботиоамида и 5-метиламино-1,2,3-тиадиазол-4-N-бензилкарботиоамида и показано, что при растворении каждого соединения происходит его быстрая изомеризация с образованием первоначальной композиции. Сделан вывод о термодинамическом контроле направления перегруппировочного процесса.

Ранее нами были описаны новые перегруппировки амидов и тиоамидов 5-гидрокси-1,2,3-триазол- и 5-амино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты [1—3], проходящие с участием двух атомов боковой цепи [4], а также показано, что они протекают через высокореакционные диазосоединения, имеющие в молекуле две диазофильные группы [1]. Способы генерирования таких диазосоединений описаны в работах [1—3]. Было показано [5], что перегруппировки 5-гидрокси-1,2,3-триазолил-4-карбоксамидов имеют обратимый характер, а направление процесса определяется относительной стабильностью изомерных гетероциклов (термодинамический контроль). В отличие от 5-гидрокси-1,2,3-триазолов перегруппировки 5-амино-1,2,3-тиадиазолов в 5-меркапто-1,2,3-триазолы, протекающие в основных средах, необратимы, а направление реакции определяется реакционной способностью промежуточного диазосоединения [6] (кинетический контроль).

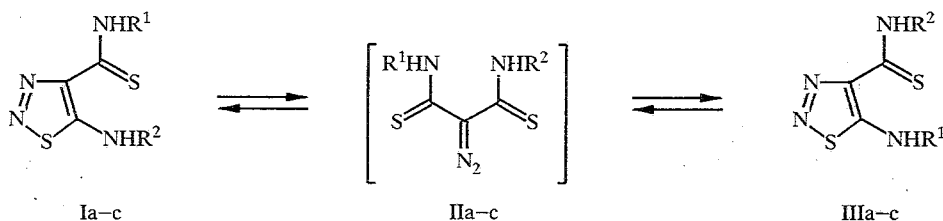


Тиоамиды 2-дiazомалоновой кислоты II, образующиеся в реакции тионирования diaзомалондиамидов, 5-амино-1,2,3-тиадиазол- и 5-меркапто-1,2,3-триазол-4-карбоксамидов, а также в реакции diaзопереноса на малондитиоамиды [2], превращаются в смесь изомерных 5-R-амино-1,2,3-тиадиазол-4-N-R¹-карботиоамидов. До настоящего исследования были непонятны факторы, определяющие направление циклизации diaзомалондитиоамидов II, и неясно, чем определяется направление перегруппировки 5-амино-1,2,3-тиадиазолов I и III, протекающей в нейтральных и кислых средах.

Константа равновесия и состав смеси I и III
в различных растворителях

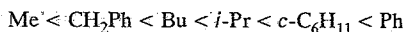
Радикалы R^1-R^2 в соединениях I и III	Константа равновесия $K = [III]/[I]$ и состав смеси I и III (I—III), %, в растворителях					
	C_6D_6	$CDCl_3$	$(CD_3)_2CO$	CD_3OD	$DMCO-D_6$	$CDCN$
Me-Bu (б)	2,23 (31...69)	1,63 (38...60)	4,55 (18...82)	2,03 (33...67)	1,94 (34...66)	5,67 (15...85)
Me- CH_2Ph (г)	1,27 (44...56)	1,08 (48...52)	3,35 (23...77)	1,94 (34...66)	1,70 (37...63)	2,45 (29...71)
Me-Ph (д)	0,754 (57...43)	1,33 (43...57)	7,33 (12...88)	11,5 (8...92)	15,7 (6...94)	19,0 (5...95)
Me-H (е)	2,57 (28...72)	1,13 (47...53)	4,88 (17...83)	11,5 (8...92)	19,0 (5...95)	7,33 (12...88)
H- C_6H_4OMe (и)	7,24 (58...42)	1,00 (50...50)	2,33 (30...70)	1,86 (35...65)	1,63 (38...62)	2,70 (27...73)

Для выяснения вопроса обратимости циклизации соединений II мы провели исследование состава смесей соединений Iб,г—е,д,н и IIIб,г—е,д,н в различных растворителях методом спектроскопии протонного магнитного резонанса. Спектр ПМР смеси изомеров записывался сразу после растворения и спустя сутки. Соотношение изомеров определялось по соотношению интегральной интенсивности сигналов протонов метильной и метиленовой групп у атомов азота 5-амино- и 4-тиокарбамойльной функций, а также (если это было возможным) по соотношению интегральной интенсивности сигналов протонов NH; ошибка измерения не превышала 4%. Из полученных данных видно, что состав смеси сильно зависит от природы растворителя (см. табл. 1) и не изменяется во времени. Последнее свидетельствует о равновесности данной реакции. Кроме того, мы разделили два изомера Iг и IIIг при помощи препаративной тонкослойной хроматографии и обнаружили, что при растворении каждого изомера происходит образование первоначальной смеси; равновесное соотношение изомеров достигается менее чем за 3 мин.



I, II, III а $R^1 = Me$, $R^2 = i-Pr$, б Bu, в *cyclo*- C_6H_{11} , г CH_2Ph , д Ph, е H; ж $R^1 = H$, $R^2 = Bu$, з *cyclo*- C_6H_{11} , и CH_2 , к Et, л Ph, м C_6H_4Me-p , н C_6H_4OMe-p , о C_6H_4Br-p , п $C_6H_2Cl_3-2,4,6$, р Ac, с Py-2

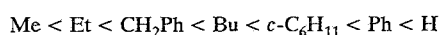
В таблице 2 приведены составы смеси и константы равновесия в $DMCO-D_6$ для соединений Ia—с и IIIa—с. Заместители у атома азота 5-аминогруппы по степени увеличения термодинамической устойчивости триадиазольного цикла можно расположить в следующий ряд:



Как видно из этого ряда, более объемные заместители стабилизируют тиadiaзольный цикл. Об этом же свидетельствует проведенная нами корреляция между логарифмами констант равновесия в ДМСО-D₆ и индукционными и стерическими константами заместителей по уравнению Тафта [7]:

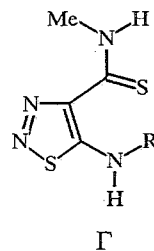
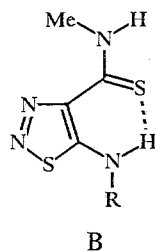
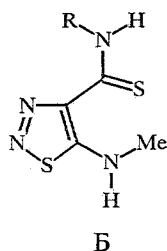
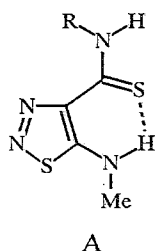
$$\lg([\text{III}]/[\text{I}]) = 0 \times \sigma^* + (1.1 \pm .2) \times E_s, r = 0.996$$

Следует отметить, что из этого ряда выпадают значения для монозамещенных тиadiaзолов I и III, хотя для них также наблюдается увеличение доли изомера с более объемным заместителем у атома азота 5-аминогруппы:



$$\lg([\text{III}]/[\text{I}]) = 0 \times \sigma^* + (1.2 \pm .2) \times E_s, r = 0.990$$

Как видно из полученных уравнений, константы равновесия зависят только от стерических констант и совершенно не зависят от индукционного эффекта заместителей. Большая стабильность структуры с более объемным заместителем у атома азота аминогруппы может быть объяснена сравнением таутомерных форм А и В. Эти структуры более устойчивы, чем другие изомеры (Б и Г) за счет образования водородной связи между атомами серы тиаомидной группы и водородом аминофункции. В свою очередь, в результате отталкивания между заместителем R, имеющим больший объем, чем метильная группа, и тиadiaзольным циклом атомы серы и водорода оказываются более сближены в структуре В, чем в А, и образуют более прочную водородную связь, что приводит к более высокой стабилизации структуры В по сравнению со структурой А. Преобладание в смеси изомера с незамещенной аминогруппой может быть объяснено с аналогичных позиций.



Таким образом, в результате проведенных исследований мы показали, что циклизация диазомалондитиаомидов II обратима, а направление перегруппировки тиadiaзолов I и III имеет термодинамический контроль и определяется относительной стабильностью изомерных гетероциклов: более объемный заместитель у атома азота 5-аминогруппы стабилизирует цикл за счет образования водородной связи с атомом серы тиаомидной группы.

Таблица 2

Составы смеси и константы равновесия в ДМСО-D₆ соединений Ia—с и IIIa—с

Соединения I, III	Состав смеси изомеров в ДМСО-D ₆ , %		Константа равновесия K = [III]/[I]	Соединения I, III	Состав смеси изомеров в ДМСО-D ₆ , %		Константа равновесия K = [III]/[I]
	I	III			I	III	
а	31	69	2,23	к	92	8	0,087
б	34	66	1,94	л	25	75	3,0
в	17	83	4,88	м	30	70	2,33
г	37	63	1,70	н	38	62	1,63
д	6	94	15,7	о	33	67	2,03
е	5	95	19,0	п	91	9	0,099
ж	80	20	0,25	р	< 0,1	> 99,9	> 10000
з	70	30	0,43	с	< 0,1	> 99,9	> 10000
и	90	10	0,11				

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C сняты на приборах Bruker WR-80 и VXR-400, внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры записаны на спектрометре IR-75 в таблетках KBr. Контроль протекания реакций и чистоты соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufoi UV-254 в системах хлороформ, хлороформ—гексан, 15 : 1, хлороформ—этанол, 15 : 1. Температуры плавления не корректированы. Препаративную хроматографию проводили на стеклянных пластинках, сорбент — смесь (1 : 1) силикагеля 40/100 μ и 100/250 μ, элюент хлороформ.

Данные элементного анализа на С, Н, N и S всех синтезированных соединений соответствуют расчетным.

5-Метиламино-4-N-изопропилтиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (Ia, C₇H₁₂N₄S₂) и 5-изопропиламино-4-N-метилтиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIIa, C₇H₁₂N₄S₂) (смесь). К раствору 1,86 г (0,01 моль) 5-изопропиламино-4-N-метилкарбамоил-1,2,3-тиадиазола в 100 мл абсолютного диоксана при 80 °C добавляют 2,2 г (0,01 моль) P₄S₁₀, смесь кипятят 2 ч, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток выливают в 100 мл воды. Полученную смолу затирают и кристаллизуют из воды, затем из спирта. Выход 0,76 г (38%), T_{пл} 96 °C, ИК спектр: 3360, 3110, 3050 (NH), 2965, 2920 см⁻¹ (CH).

Аналогично получены следующие соединения. 5-Метиламино-4-N-бутилтиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (Iб, C₈H₁₄N₄S₂) и 5-бутиламино-4-N-метилтиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIIб, C₈H₁₄N₄S₂) из 5-бутиламино-4-N-метилкарбамоил-1,2,3-тиадиазола, выход 42%, T_{пл} 73 °C, ИК спектр: 3370, 3330 (NH), 2930, 2855 см⁻¹ (CH).

5-Метиламино-4-N-циклогексилтиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (Iв, C₁₀H₁₆N₄S₂) и 5-циклогексиламино-4-N-метилтиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIIв, C₁₀H₁₆N₄S₂) из 5-циклогексиламино-4-N-метилкарбамоил-1,2,3-тиадиазола, выход 44%, T_{пл} 89 °C, ИК спектр: 3310, 3100, 3040 (NH), 2920, 2850 см⁻¹ (CH).

5-Метиламино-4-N-бензилтиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (Iг, C₁₁H₁₂N₄S₂) и 5-бензиламино-4-N-метилтиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIIг, C₁₁H₁₂N₄S₂) из 5-бензиламино-4-N-метилкарбамоил-1,2,3-тиадиазола, выход 41%, T_{пл} 70 °C, ИК спектр: 3335, 3260 см⁻¹ (NH).

5-Метиламино-4-N-фенилтиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (Iд, C₁₀H₁₀N₄S₂) и 5-фениламино-4-N-метилкарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIIд, C₁₀H₁₀N₄S₂) из 5-фениламино-4-N-метилкарбамоил-1,2,3-тиадиазола, выход 88%, T_{пл} 158 °C, ИК спектр: 3330, 2980 см⁻¹ (NH).

5-Амино-4-N-метилтиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIIе, C₄H₆N₄S₂) и 5-метиламино-4-тиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (Iе, C₄H₆N₄S₂) из 5-амино-4-N-метилкарбамоил-1,2,3-тиадиазола, выход 74%, T_{пл} 138...140 °C, ИК спектр: 3300, 3260 см⁻¹ (NH).

5-Амино-4-N-бутилтиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (Iж, C₇H₁₂N₄S₂) и 5-бутиламино-4-тиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIIж, C₇H₁₂N₄S₂) из 5-бутиламино-4-карбамоил-1,2,3-тиадиазола, выход 34%, T_{пл} 116...117 °C, ИК спектр: 3320, 3270, 3150 (NH), 2920, 2840 см⁻¹ (CH).

Спектры ПМР соединений I и III

Соединение	Химические сдвиги (ДМСО-D ₆), δ, м. д.				Соединение	Химические сдвиги (ДМСО-D ₆), δ, м. д.			
	4-CSNHR	5-NHR	4-CSNHR	5-NHR		4-CSNHR	5-NHR	4-CSNHR	5-NHR
Ia	10,7	9,8	1,30 (Me), 4,5...4,9 (CH)	3,1 (Me)	Ии	10,55	9,61, 9,53	4,95 (CH ₂)	—
IIIa	10,0	10,4	3,0 (Me)	1,27 (Me), 3,15...3,65 (CH)	IIIи	8,99	10,91	—	4,58 (CH ₂)
Iб	10,8	9,7	3,5...3,8 (CH ₂)	3,11 (Me)	Ik	10,41	9,44, 9,54	3,66...3,75 (CH ₂)	—
IIIб	9,98	10,2	3,1 (Me)	3,15...3,45 (CH ₂)	IIIк	8,94	10,60	—	3,26...3,38 (CH ₂)
Iв	10,0	9,7	4,2...4,6 (CH)	3,09 (Me)	Il	11,8	9,1	7,13...7,9 (Ph)	—
IIIв	9,6	10,46	3,12 (Me)	3,1...3,4 (CH)	IIIл	9,9	12,8	—	7,12...7,9 (Ph)
Iг	10,3	9,70	4,93 (CH ₂), 7,35 (Ph)	3,03 (Me)	Im	11,8	9,1	2,2 (Me), 7,1...7,5 (C ₆ H ₄)	—
IIIг	10,5	10,88	3,09 (Me)	4,59 (CH ₂), 7,35 (Ph)	IIIм	9,9	12,6	—	2,3 (Me), 7,1...7,5 (C ₆ H ₄)
Iд	12,5	8,9	7,1...7,5 (Ph)	2,87 (Me)	In	11,7	9,1	3,8 (OMe), 7,1...7,5 (C ₆ H ₄)	—
IIIд	10,8	11,0	3,18 (Me)	7,1...7,5 (Ph)	IIIн	9,7	12,4	—	3,7 (OMe), 7,1...7,5 (C ₆ H ₄)
Iе	10,4	9,0	—	3,0 (Me)	Io	11,9	9,1	7,2...7,8 (C ₆ H ₄)	—
IIIе	9,2	10,2	3,1 (Me)	—	IIIо	9,9	12,8	—	7,2...7,8 (C ₆ H ₄)
Iж	10,4	8,9	3,7 (CH ₂)	—	Iп	11,8	9,1	7,6...7,9 (C ₆ H ₂)	—
IIIж	9,5	10,1	—	3,3 (CH ₂)	IIIп	9,9	11,5	—	7,6...7,9 (C ₆ H ₂)
Iз	10,0	8,9	4,1...4,5 (CH)	—	IIIр	10,2	13,1	—	2,4 (Me)
IIIз	9,5	10,4	—	3,1...3,4 (CH)	IIIс	10,0	13,2	—	7,0...8,6 (C ₅ H ₄ N)

5-Амино-4-N-циклогексилкарбамоил-1,2,3-тиадиазол (Iз, C₉H₁₄N₄S₂) и 5-циклогексил-амино-4-тиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIIз, C₉H₁₄N₄S₂) из 5-циклогексиламино-4-карбамоил-1,2,3-тиадиазола, выход 57%, T_{пл} 96 °С, ИК спектр: 3330, 3270 (NH), 2920, 2840 см⁻¹ (CH).

5-Амино-4-N-бензилтиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIи, C₁₀H₁₀N₄S₂) и 5-бензиламино-4-тиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIIи, C₁₀H₁₀N₄S₂) из 5-бензиламино-4-карбамоил-1,2,3-тиадиазола, выход 44%, T_{пл} 108 °С, ИК спектр: 3330, 3190 (NH), 2920, 2840 см⁻¹ (CH).

5-Амино-4-N-этилтиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIк, C₅H₈N₄S₂) и 5-этиламино-4-тиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIIк, C₅H₈N₄S₂) из 5-этиламино-4-карбамоил-1,2,3-тиадиазола, выход 38%, T_{пл} 115 °С, ИК спектр: 3320, 3180 (NH), 2940 см⁻¹ (CH).

5-Амино-4-N-фенилтиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIл, C₉H₈N₄S₂) и 5-фениламино-4-тиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIIл, C₉H₈N₄S₂) из 5-амино-4-N-фенилкарбамоил-1,2,3-тиадиазола, выход 36%, T_{пл} 120...121 °С, ИК спектр: 3318, 3170 (NH), 2940 см⁻¹ (CH).

5-Амино-4-N-п-метилфенилтиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIм, C₁₀H₁₀N₄S₂) и 5-п-метилфениламино-4-тиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIIм, C₁₀H₁₀N₄S₂) из 5-амино-4-N-п-метилфенилкарбамоил-1,2,3-тиадиазола, выход 42%, T_{пл} 130 °С, ИК спектр: 3290, 3200 (NH), 2930 см⁻¹ (CH).

5-Амино-4-N-п-метоксифенилтиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIн, C₁₀H₁₀N₄OS₂) и 5-п-метоксифениламино-4-тиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIIн, C₁₀H₁₀N₄OS₂) из 5-амино-4-N-п-метоксифенилкарбамоил-1,2,3-тиадиазола, выход 66%, T_{пл} 169 °С, ИК спектр: 3310, 3200 (NH), 2920 см⁻¹ (CH).

5-Амино-4-N-п-бромфенилтиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIо, C₉H₇BrN₄S₂) и 5-п-бромфениламино-4-тиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIIо, C₉H₇BrN₄S₂) из 5-амино-4-N-п-бромфенилкарбамоил-1,2,3-тиадиазола, выход 30%, T_{пл} 167 °С, ИК спектр: 3310, 3190 (NH), 2920 см⁻¹ (CH).

5-Амино-4-N-(1,2,3-трихлорофенил)тиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIп, C₉H₅Cl₃N₄S₂) и 5-(1,2,3-трихлорофенил)амино-4-тиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIIп, C₉H₅Cl₃N₄S₂) из 5-амино-4-N-(1,2,3-трихлорофенил)карбамоил-1,2,3-тиадиазола, выход 42%, T_{пл} 115 °С, ИК спектр: 3320, 3190 (NH), 3090 см⁻¹ (CH).

5-Ацетиламино-4-тиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIр, C₅H₆N₄OS₂) из 5-ацетиламино-4-карбамоил-1,2,3-тиадиазола, выход 66%, T_{пл} 156 °С, ИК спектр: 3340, 3305 (NH), 1695 см⁻¹ (C=O).

5-(2-Пиридил)амино-4-тиокарбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIс, C₈H₇N₅S₂) из 5-амино-4-N-(2-пиридил)карбамоил-1,2,3-тиадиазола, выход 32%, T_{пл} 235 °С, ИК спектр: 3280, 3170 (NH), 3000 см⁻¹ (CH).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Колобов М. Ю., Моржерин Ю. Ю., Бакулев В. А., Мокрушин В. С. // ХГС. — 1991. — № 11. — С. 1521.
2. Данкова Е. Ф., Бакулев В. А., Крутько Д. П. // ХГС. — 1991. — № 6. — С. 775.
3. Данкова Е. Ф., Бакулев В. С., Моржерин Ю. Ю. // ХГС. — 1992. — № 8. — С. 1106.
4. L'abbe G. // J. Heterocycl. Chem. — 1984. — Vol. 21. — P. 627.
5. Колобов М. Ю., Бакулев В. А., Мокрушин В. С. // ХГС. — 1992. — № 9. — С. 1208.
6. Bakulev V. A., Morzherin Yu. Yu., Lebedev A. T., Dankova E. F., Kolobov M. Yu., Shafran Yu. M. // Bull. Soc. Chim. Belg. — 1993. — Vol. 102. — P. 493.
7. Джонсон К. Уравнение Гаммета. — М.: Мир, 1977. — С. 9.