

В. А. Мамедов, И. З. Нурхаметова,
Р. Р. Шагидуллин, А. В. Чернова, Я. А. Левин

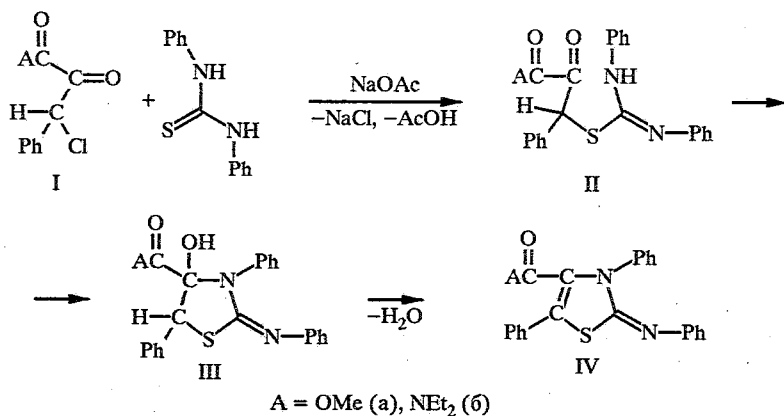
СТРОЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ
РЕАКЦИИ ГАНЧА ПРОИЗВОДНЫХ
ФЕНИЛХЛОРПИРОВИНОГРАДНОЙ КИСЛОТЫ
С N,N'-ДИФЕНИЛТИОМОЧЕВИНОЙ

Промежуточные продукты реакции Ганча метилового эфира и диэтиламида фенилхлорпировиноградной кислоты с N,N'-дифенилтиомочевинной являются производными 2-фенилимино-3,5-дифенил-4-гидрокситиазолидин-4-карбоновой кислоты, которые в растворе представляют собой равновесные смеси двух диастереомеров.

Ранее нами было установлено, что взаимодействие метилового эфира фенилхлорпировиноградной кислоты Ia с тиомочевинной приводит к промежуточному гидроксилсодержащему продукту реакции Ганча — гидрохлориду 2-имино-4-гидроксиметоксикарбонил-5-фенилтиазолина, который уже при кипячении в спирте дегидратируется в гидрохлорид конечного 2-аминотиазола [1], т. е. ведет себя подобно другим циклическим промежуточным продуктам реакции Ганча, полученным с использованием других (не I) α-галогенкетонов [2—11]. Столь же легко переходят в 2-тиазолилгидразоны промежуточные продукты реакции Ганча α-хлоркетона Ia с тиосемикарбазонами, имеющие открытоцепное изотиомочевинное строение [12].

Однако заменой в этой реакции тиомочевинной на N,N'-дифенилтиомочевину нам удалось получить значительно более стойкий промежуточный продукт реакции Ганча, дегидратация которого в конечный проходит лишь под действием мощных дегидратирующих агентов [13]. Настоящее сообщение посвящено изучению строения этого соединения, которому первоначально была приписана открытоцепная изотиомочевинная структура IIa, и его диэтиламидного аналога, полученного с использованием диэтиламида фенилхлорпировиноградной кислоты IIб.

Сам факт, что мы имеем дело не с конечными тиазолиниминами IV, а с их гидратами, доказывается данными элементного анализа. А то, что это ковалентные 4,5-гидраты [14] III или их открытоцепные изотиомочевинные изомеры II, а не кристаллогидраты тиазолиниминов IV, однозначно следует из спектров ЯМР ¹H и ¹³C (табл. 1, 2), где четко фиксируются пики метиновой группы, имеющейся в структурах II и III, но не в IV.



ИК и ПМР спектры производных
2-фенилимино-3,5-дифенил-4-гидрокси-4-карбокситиазолидина (III)

Соединение	ИК спектр (таблетки KBr); ν , см^{-1}	Спектр ПМР в ДМСО- D_6 ; δ , м. д., J, Гц
Ша	3517 (O—H); 1741 (C=O); 1647 (C=N); 3066, 3026, 1590, 1493, 733, 693 (Ph); 1242, 1103 (C—O—C, C—OH); 2956, 1453 (Me)	3,28 (3H, с, OCH ₃); 3,71 (3H, с, OCH ₃); 5,14 (1H, с, CH); 5,54 (1H, с, CH); 6,97...7,63 (2×15H, м, 2×3C ₆ H ₅); 9,76 (2×1H, уш. с, 2×1OH)
Шб	3284 (O—H); 1633 (C=O, C=N); 3081...3028, 1589, 1493, 734, 695 (Ph); 1105 (C—OH); 2977, 2932, 1452, 1383 (Et)	0,75 (6H, т, 2CH ₃ , J = 5,7); 0,97 (6H, т, 2CH ₃ , J = 5,7); 2,91...3,72 (2×4H, м, 2×2CH ₂); 5,12 (1H, с, CH); 5,39 (1H, с, CH); 6,92...7,52 (2×15H, м, 2×3C ₆ H ₅); 9,71 (2×1H, уш. с, 2×1OH)

Таблица 2

Спектры ЯМР ^{13}C производных
2-фенилимино-3,5-дифенил-4-гидрокси-4-карбокситиазолидина (III);
раствор в ДМФА + ацетон- D_6 (0,9 : 0,1); δ , м. д.; J, Гц

Соединение	A	C=O	C(2)	C(4)	C(5)	Ph
Ша	51,75 (кв), $^1J_{\text{CH}}$ 147,85; 52,28 (кв), $^1J_{\text{CH}}$ 148,50	168,35 (уш. с); 169,38 (уш. с)	158,35 (с); 158,68 (с)	94,27 (с); 96,89 (с)	55,66 (д. т), $^1J_{\text{CH}}$ 146,81, 3J 3,85; 57,46 (д. т), $^1J_{\text{CH}}$ 150,17, 3J 4,03	121,40; 121,57; 123,11; 123,26; 123,88; 124,55; 126,94; 127,25 128,33; 128,44; 128,55 128,67; 128,81; 129,11; 129,32; 129,53; 129,99; 133,15; 135,27; 139,20; 139,40; 139,94; 151,38; 151,66
Шб	11,28 (кв), CH ₃ , $^1J_{\text{CH}}$ 147,85; 13,43 (кв), CH ₃ , $^1J_{\text{CH}}$ 1126,24; 41,58 (т), CH ₂ , $^1J_{\text{CH}}$ 139,37; 42,59 (т), CH ₂ , $^1J_{\text{CH}}$ 135,86	166,60 (с)	158,27 (с)	93,69 (с)	54,90 (уш. т), $^1J_{\text{CH}}$ 145,04	121,44; 123,23; 126,57; 127,65; 128,15; 128,26; 128,38; 128,59; 128,87; 130,07; 139,14; 151,48

В ИК спектрах кристаллических образцов (табл. 3) отсутствуют полосы поглощения в области 3400 см^{-1} , характерные для колебаний $\nu_{\text{N—H}}$ дифениламидиновой группы [15], которые можно было бы отнести к структуре II. В то же время в спектрах присутствуют широкие полосы поглощения в районе 3500 см^{-1} (Ша) и 3300 см^{-1} (Шб), которые можно отнести к $\nu_{\text{O—H}}$ связанных гидроксильных групп. Таким образом, как и в описанном нами ранее случае промежуточного продукта реакции Ганча

хлоркетона Ia с тиомочевинной [1], при применении в этой реакции N,N'-дифенилтиомочевинины в качестве промежуточных также выделяются продукты, имеющие в кристаллической фазе циклическое строение — 4-гидрокситиазолидины III.

ИК спектры соединений III в растворах CCl₄ почти не отличаются от спектров в кристаллической фазе. Можно только отметить появление наряду с полосами поглощения ν_{O—H} связанных гидроксильных групп полос поглощения свободных гидроксильных групп (см. ниже). Это согласуется с тем, что как в кристаллической фазе, так и в растворе в ИК спектрах исследуемых соединений фиксируется только по одной симметричной полосе ν_{C=O}, тогда как для структур II следует ожидать появления двух частот ν_{C=O} — кетонной и метоксикарбонильной (диэтиламидной). Так, для исходного Ia, содержащего две карбонильные группы, это 1726, 1745 см⁻¹ в кристаллической фазе и 1741, 1753 см⁻¹ в растворе CCl₄, для промежуточного продукта реакции Ганча этого соединения с тиосемикарбазоном ацетона [12] — 1740 и 1770 см⁻¹. В УФ спектрах растворов в CCl₄ исследуемых соединений (табл. 3) отсутствуют полосы поглощения кетонных групп фрагмента C(O)—COA (~350...360 нм, например, в Ia λ_{max} 356 нм (lgε 2,06)).

Т а б л и ц а 3

Соотношение диастереоизомеров
2-фенилимино-3,5-дифенил-4-гидрокси-4-метоксикарбонилтиазолидина (IIIa)
в растворе в ДМСО-D₆

Температура, °C	Соотношение
30*	≈1:0
30* ²	0,85 : 0,15
60* ²	0,75 : 0,25
120* ²	0,65 : 0,35
150* ²	0,60 : 0,40

* Немедленно после растворения.

*² Через 1 ч нагревания при указанной температуре.

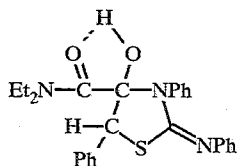
Все это говорит о том, что как в кристаллической фазе, так и в растворе промежуточные продукты реакции Ганча N,N'-дифенилтиомочевинины с метиловым эфиром и диэтиламидом фенилхлорпириновиноградной кислоты представляют собой производные 4-гидрокситиазолидина IIIa,б, а не их открытоцепные изомеры IIa,б.

Следует отметить некоторые дополнительные особенности ИК спектров 4-гидрокситиазолидинов III.

Во-первых, частота валентных колебаний ν_{O—H} в диэтиламиде IIIб (3284 см⁻¹ в кристаллической фазе) существенно ниже, чем в эфире IIIa (3517 см⁻¹). Во-вторых, в противоположность эфиру, в спектре которого в области частот колебаний кратных связей имеются две интенсивные полосы ν_{C=O} 1741 и ν_{C=N} 1646 см⁻¹, в спектре диэтиламида в этой области присутствует лишь одна практически симметричная интенсивная полоса 1633 см⁻¹.

Для выяснения причин этих противоречий были сняты спектры разбавленных растворов 4-гидрокситиазолидинов III в CCl₄. Оказалось, что при разбавлении наряду с полосами ν_{O—H}, присутствующими и в спектрах кристаллических образцов, появляются симметричные полосы поглощения при частотах на 66 см⁻¹ больших (3583 см⁻¹ для IIIa и 3340 см⁻¹ для IIIб), а при концентрации 2·10⁻⁴ моль/л и ниже эти полосы становятся единственными в области частот ν_{O—H}. Отсюда следует, что в кристалличе-

ской фазе соединений III мы имеем дело с колебаниями связанных межмолекулярными водородными связями гидроксильных групп. При переходе к разбавленным растворам соединения IIIа эти связи разрываются и полоса 3583 см^{-1} соответствует валентным колебаниям $\nu_{\text{O-H}}$ свободных гидроксильных групп, которые для различных типов гидроксилсодержащих соединений обычно наблюдаются около 3600 см^{-1} [16]. Полоса же 3340 см^{-1} в спектре диэтиламида IIIб должна быть отнесена к $\nu_{\text{O-H}}$ связанной внутримолекулярной водородной связью гидроксильной группы.

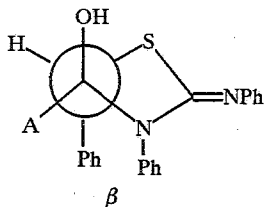
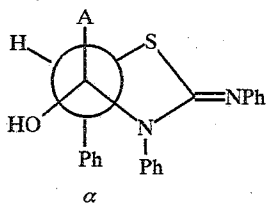


Различие в состоянии гидроксильных групп в разбавленных растворах эфира IIIа и диэтиламида IIIб связано со значительно большей основностью карбонила в амидах по сравнению с эфирами [17].

Измерение интегральной интенсивности полосы 1646 см^{-1} в спектре разбавленного раствора амида IIIб дало величину $5,3 \cdot 10^{-4}\text{ л.моль}^{-1}$, а полос $\nu_{\text{C=O}} 1740\text{ см}^{-1}$ и $\nu_{\text{C=N}} 1644\text{ см}^{-1}$ в спектре эфира IIIа соответственно $1,6 \cdot 10^{-4}\text{ л.моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-2}$, т. е. суммарно практически столько же, сколько полоса 1646 см^{-1} в спектре амида IIIб. Это можно рассматривать как свидетельство в пользу того, что эта полоса составная $\nu_{\text{C=O}} + \nu_{\text{C=N}}$. Понижение частоты $\nu_{\text{C=O}}$ с 1750 до 1646 см^{-1} при переходе от эфира к амиду вполне согласуется с более низкими частотами карбонильного поглощения амидов по сравнению со сложными эфирами в связи с уменьшением двоевзаимности группы C=O в амидах [16].

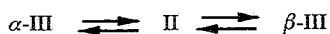
В табл. 1 и 2 приведены спектры ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ исследуемых стабильных промежуточных продуктов реакции Ганча. Они вполне согласуются с предложенными для них гидрокситиазолидиновыми структурами III, поскольку в спектрах имеются пики всех ожидаемых молекулярных фрагментов и нет лишних. Однако для эфира IIIа все эти пики представлены двойным набором, что указывает на существование его в растворе в виде смеси двух близких по строению форм. Судя по интенсивностям компонент двойного набора, эти формы присутствуют в примерно равных количествах. Это не может быть смесь изомеров IIа и IIIа, так как в таком случае в спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ должно было бы быть по крайней мере три, но не два карбонильных пика.

Двумя наблюдаемыми по спектрам ЯМР в растворе формами гидрокситиазолидина IIIа могут быть два диастереомера α и β аналогично некоторым другим промежуточным продуктам реакции Ганча [7—9] и Бозе [1], но не промежуточному продукту реакции Ганча эфира Ia с незамещенной тиомочевниной [1].



Удвоение пиков наблюдается и в спектрах ПМР диэтиламида ШБ, и он также, вероятно, представлен смесью диастереомеров. Однако в спектрах ЯМР ^{13}C и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ этого соединения удвоены лишь пики ядер углерода этильных групп. По-видимому, в отличие от эфира ША, в амиде ШБ времена релаксации ядер углерода тиазолидинового цикла и фенильных групп велики настолько, что происходит усреднение химических сдвигов этих ядер. В спектрах же ПМР ввиду существенно меньших времен релаксации протона диастереомеры фиксируются раздельно. Следует отметить, что неэквивалентность диэтиламидных групп в обоих типах спектров может быть связана и с затрудненностью вращения вокруг частично двосвязной амидной связи С—N.

Интересно, что при съемке спектров ЯМР тиазолидинов Ш сразу же после растворения последних отмеченного удвоения пиков нет (в табл. 1, 2 приведены спектры растворов, выдержанных перед съемкой несколько суток при комнатной температуре). В растворе, следовательно, первоначально присутствует лишь один диастереоизомер, очевидно, тот, в форме которого тиазолидин существует в кристаллической фазе. Со временем же или при нагревании устанавливается равновесие диастереоизомеров, скорее всего, за счет кольчато-цепной таутомерии



По данным табл. 3, где приведены оцененные по интегральным интенсивностям пиков метиновой группы обеих форм в спектре ПМР относительные содержания двух диастереомеров, можно проследить установление их равновесия при нагревании раствора тиазолидина ША в диметилсульфоксиде. Отнесение компонентов в двойных наборах пиков в спектрах ЯМР к тому или иному диастереомеру тиазолидинов Ш, так же как и в спектрах их 1,3,4-тиадиазинового аналога [1], и выяснение вопроса о том, в какой из стереоизомерных форм они кристаллизуются, требует дополнительного исследования, в частности получения данных рентгеноструктурного анализа.

Другое возможное объяснение удвоения сигналов в спектрах ЯМР тиазолидинов Ш — за счет сосуществования *Z*- и *E*-стереоизомеров, различающихся положением фенильного заместителя у экзоциклического атома азота, — представляется менее вероятным, так как не согласуется с большими разностями химических сдвигов ядер, далеко расположенных от иминогруппы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены на столике Voetius. Спектры ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^{13}C регистрировали на приборе Bruker MSL-400 с рабочей частотой для ядер ^1H — 400,13 МГц, ^{13}C — 100,6 МГц. ИК спектры в таблетках КВг и в растворах сняты на приборе с Фурье-преобразованием IFS-113. УФ спектры сняты на приборе Specord M-40 UV-vis.

Метильный эфир фенилхлорпириновиноградной кислоты Ia получен согласно [18], диэтиламид Ib — согласно [19].

2-Фенилимино-3,5-дифенил-4-гидрокситиазолидины (Ш). К раствору 4,56 г (20 ммоль) N,N'-дифенилтиомочевины в 100 мл CH_2Cl_2 прибавляют 4,10 г (50 ммоль) ацетата натрия, охлаждают до $-15\text{...}-20^\circ\text{C}$ и осторожно добавляют 4,2 г (0,02 моль) эфира Ia. Смесь перемешивают в течение 3 ч, давая ей постепенно принять комнатную температуру, и выливают в воду. Органический слой отделяют, водный трижды экстрагируют по 50 мл CH_2Cl_2 . Сушат MgSO_4 , растворитель упаривают, выпавшие кристаллы перекристаллизовывают. Получают 2-фенилимино-3,5-дифенил-4-метоксикарбонил-4-гидрокситиазолидин (ША).

Аналогично с использованием диэтиламида Ib получают 2-фенилимино-3,5-дифенил-4-диэтиламинокарбонил-4-гидрокситиазолидин (ШБ).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мамедов В. А., Бердников Е. А., Валева 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.
2. Vernin G. // General Synthetic Methods for Thiazole and Thiazolium Salts. Thiazole and its Derivatives / Ed. Metzger J. V. — N. Y.: Intersc. Publ., 1979. — Vol. 1. — P. 165.
3. Муравьева К. М., Щукина М. Н. // ДАН. — 1959. — Т. 126. — № 6. — С. 1274.
4. Муравьева К. М., Щукина М. Н. // ЖОХ. — 1960. — Т. 30. — С. 2327.
5. Муравьева К. М., Щукина М. Н. // ЖОХ. — 1960. — Т. 30. — С. 2334.
6. Муравьева К. М., Щукина М. Н. // ЖОХ. — 1960. — Т. 30. — С. 2344.
7. Egan R. S., Tadanier J., Garmaise D. L., Gaunce A. P. // J. Org. Chem. — 1972. — Vol. 33, N 12. — P. 4422.
8. Степанов Ф. Н., Исаев С. Д. // ЖОрХ. — 1970. — Т. 6. — С. 1189.
9. Arakawa K., Miyasaka T., Ohtsuka H. // Chem. Pharm. Bull. — 1972. — Vol. 20. — P. 1041.
10. Драч Б. С., Долгушина И. Ю., Кирсанов А. В. // ЖОрХ. — 1973. — Т. 9. — С. 414.
11. Tanaka K., Nomura K., Oda H., Yoshida S., Mitsuhashi K. // J. Heterocycl. Chem. — 1991. — Vol. 28. — P. 907.
12. Мамедов В. А., Валева В. Н., Антохина Л. А., Нуретдинов И. А. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1991. — № 6. — С. 1422.
13. Мамедов В. А., Левин Я. А. // Симпозиум по органической химии. Тез. докл. — Санкт-Петербург, 1995. — С. 233.
14. Пожарский А. Ф. // Теоретические основы химии гетероциклов. — М.: Химия, 1985. — С. 235.
15. Шагидуллин Р. Р., Ашрафуллина Л. Х., Плямоватый А. Х., Захарова Л. Г., Коршин Э. Е., Монахова Н. И., Левин Я. А. // ЖОХ. — 1997. — Т. 67. — С. 1361.
16. Сильверстейн Р., Басслер Г., Моррил Т. Спектрометрическая идентификация органических соединений. — М.: Мир, 1977. — 592 с.
17. Арнетт Э. М. // Современные проблемы физической органической химии. — М.: Мир, 1967. — С. 195.
18. Мамедов В. А., Нуретдинов И. А., Сибгатуллина Ф. Г. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1988. — № 3. — С. 2172.
19. Мамедов В. А., Нуретдинов И. А. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1992. — № 9. — С. 2159.

Институт органической и физической химии
им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра
Российской академии наук,
Казань 420088
e-mail: mamedov@glass.ksu.ras.ru

Поступило в редакцию 05.08.98