

УДК 547.496.3 + 547.77 + 547.79

РЕАКЦИЯ АРОИЛТИОМОЧЕВИН С ХЛОРАЦЕТОНИТРИЛОМС.В.Аниканова, Л.Г.Бобошко, В.А.Михайлов, М.Ю.Зубрицкий,
В.В.Коваленко, Г.В.Паламарчук*, Р.И.Зубатюк*, О.В.Шишкин*Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко
83114, г. Донецк, ул. Р.Люксембург, 70. E-mail: mikhailov@infou.donetsk.ua
* ГНУ “НТК “Институт монокристаллов”*Ключевые слова: аминокимотиазолины; ароилтиомочевин; рециклизация;
нековалентное взаимодействие S-O***В реакции N-арил(гетерил)-N'-ароилтиомочевин с хлорацетонитрилом образуются 2-ароилимино-3-арил-4-амино-1,3-тиазолины. Структура продуктов стабилизирована нековалентным взаимодействием “сера — кислород”. Изучены реакции полученных тиазолинов с электрофильными и нуклеофильными агентами.****THE REACTION OF AROYLTHIOUREAS WITH CHLOROACETONITRILE****S.V.Anikanova, L.G.Boboshko, V.O.Mikhailov, M.Yu.Zubritsky, V.V.Kovalenko, G.V.Palamarchuk, R.I.Zubatyuk, O.V.Shishkin****The reaction of N-aryl(heteroaryl)-N'-aroylthioureas with chloroacetonitrile leads to the formation of 2-aroylimino-3-aryl-4-amino-1,3-thiazolines. The structure of the products has been stabilized with the non-covalent “sulphur — oxygen” interaction. Reactions of thiazolines obtained with electrophilic and nucleophilic agents have been studied.****РЕАКЦІЯ АРОІЛТІОСЕЧОВИН З ХЛОРАЦЕТОНІТРИЛОМ****С.В.Аніканова, Л.Г.Бобошко, В.О.Михайлов, М.Ю.Зубрицький, В.В.Коваленко, Г.В.Паламарчук, Р.І.Зубатюк, О.В.Шишкін****В реакції N-арил(гетерил)-N'-ароїлтіосечовин з хлорацетонітрилом утворюються 2-ароїліміно-3-арил-4-аміно-1,3-тіазоліни. Структура продуктів стабілізована за рахунок нековалентної взаємодії “сірка — кисень”. Досліджені реакції отриманих тіазолінів з електрофільними та нуклеофільними агентами.**

Соединения ряда 2-аминотиазола находят широкое применение в медицине и технике [1]; число новых производных этой ключевой структуры, проявивших полезные свойства, постоянно растет. Перспективным направлением дальнейшей модификации представляется введение второй аминогруппы в кольцо тиазола и его гидрированных производных. Создаваемая при этом енаминоподобная структура в принципе открывает широкие возможности для последующего “декорирования” как путем точечного замещения по отдельным нуклеофильным центрам, так и путем аннелирования новых циклов. Известно, что α -хлорацетонитрил образует 2,4-диаминотиазол в реакции с незамещенной тиомочевинной [2]. Однако попытки расширить круг участников (аналогично синтезу Ганча с участием α -галогенкетон) до сих пор оставались в основном безуспешными; так, взаимодействие N-замещенных тиомочевин с хлорацетонитрилом дает смолообразную смесь. В литературе приведены единичные примеры реакций N-арилтиомочевин с броммалонитрилом и бромцианоацетамидом [3, 4], приводящих к производным 2,4-диаминотиазолинов; в этих продуктах цикл сполна замещен, что ограничивает возможности дальнейших манипуляций.

В ходе ранее проведенных исследований мы нашли, что α -хлорацетонитрил способен взаимодействовать при определенных условиях с дизамещенными N-арил-N'-бензоилтиомочевинами [5] с образованием аминокимотиазолинов. Целью настоящей работы было изучение синтетических возможностей обнаруженного превращения и установление деталей строения конечных продуктов.

Взаимодействие N-арил-N'-ароилтиомочевин с хлорацетонитрилом в присутствии основания протекает по схеме 1, продуктами являются 2-ароилимино-4-аминотиазолины **3a-z** со свободным положением 5 (схема 1, табл. 1).

В случае взаимодействия N-бензоил-N'-пирид-2-илтиомочевин **1и, к** с хлорацетонитрилом был выделен и охарактеризован промежуточный продукт **2и, к** (схема 2).

Строение этого интермедиата подтверждает предложенную нами схему, где на первой стадии происходит алкилирование по атому серы с последующим замыканием в тиазолиновый цикл.

Реакцию ароилтиомочевин с хлорацетонитрилом можно проводить в различных растворителях (этиловый спирт, диметилформамид, диметил-ацетамид); наилучшие результаты были получены в диметилформамиде. В нем процесс протекает

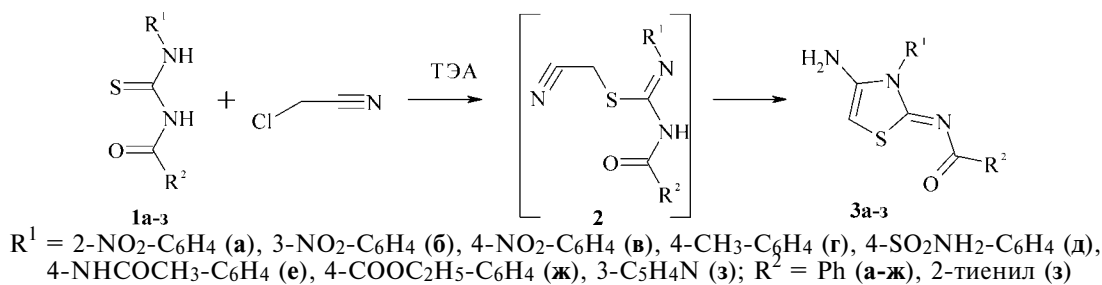


Схема 1

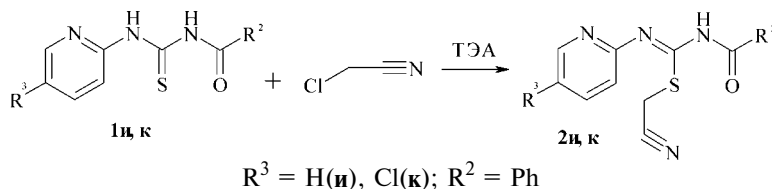


Схема 2

быстро с высоким выходом продукта и не требует нагревания. Для прохождения реакции необходим избыток хлорацетонитрила; обычно полная конверсия достигается при двукратном избытке (по данным ВЭЖХ).

В реакцию могут быть введены не только бензоильные **1а-ж** производные тиомочевин, но также и теноильные **1з**. Ацетильные производные тиомочевин в данных условиях не реагируют с хлорацетонитрилом. Возможно, наличие ароильного заместителя (с сопряженной системой π -связей) является необходимым условием данного процесса. Влияние заместителей в N-арильном кольце исходных N-арил-N'-ароилтиомочевин на ход и результат реакции, по-видимому, невелико.

4-Аминотиазолины **3а-з** заметно разлагаются даже при небольшом нагревании, и очистить их перекристаллизацией (и другими доступными методами) не удастся. В ряде случаев аналитически чистые продукты **3д**, **3е** были выделены непосредственно из реакционной массы. В менее чистых 4-аминотиазолинах **3а-г**, **з** содержание основного вещества может быть оценено по данным ВЭЖХ как 90-98%. Изохиомочевин **2и, к** превращаются в 4-аминотиазолины при более жестких условиях (нагревание выше 70°C в течение нескольких часов). Этот процесс сопровождается образованием побочных продуктов, и выделить чистые 4-аминотиазолины с пиридинскими заместителями в положении 3 пока не удалось.

4-Аминотиазолины **3а-з** и изохиомочевин **2и, к** легко вступают в реакцию с уксусным ангидридом, образуя 4-ацетиламинотиазолины **4а-к** (схема 3). 4-Амино-3-(4'-этоксикарбонилфенил)-2-бензоилиминотиазолин **3ж** быстро темнеет на воздухе, поэтому его превращали в соответствующий 4-ацетиламинотиазолин **4ж** немедленно по получении.

2-Ароилимино-4-аминотиазолины **3а-з** довольно чувствительны к действию кислот и склонны к самопроизвольному гидролизу. В одном из опытов при попытке переработать долго хранившийся образец 4-аминотиазолина **3г** был получен 2-бензоилиминотиазолин-4-он **5**. Такой же продукт был получен при кислотном гидролизе 4-ацетиламинотиазолина **4г** в мягких условиях. В более жестких условиях гидролизует также ароилиминогруппа, в результате образуется 3-(4'-толил)-тиазолидин-2,4-дион **6** (схема 4).

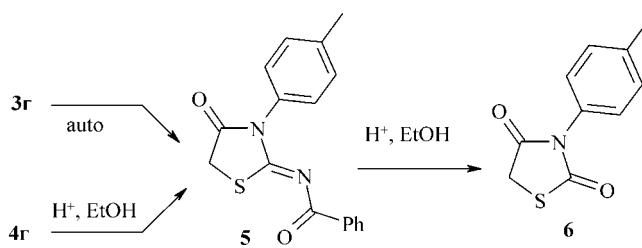


Схема 4

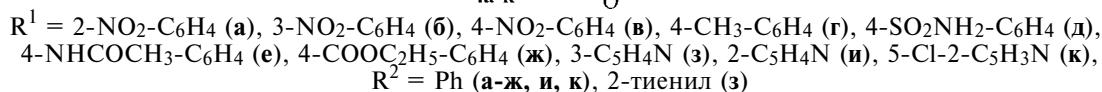
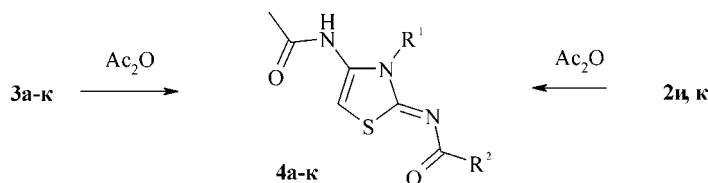


Схема 3

Характеристики полученных соединений

Соединение	Т.пл., °С	Выход сырого прод., %	Соединение	Т.пл., °С (растворитель***)	Выход, %
2ж	160-161	69	4а	216-218 (этанол)	68
2з	182-183	71	4б	185-187 (этанол)	58
3а	157-159	98	4в	264-266 (ацетонитрил)	53
3б	127-129*/**	89	4г	205-207 (метанол)	67
3в	177-178*	67	4д	245-247 (этанол)	23
3г	129-130**	94	4е	267-269 (метанол)	36
3д	214-216	98	4ж	213-215 (ацетонитрил)	50
3е	201-203	97	4з	214-216 (ацетонитрил)	33
3ж	143-144**	86	4и	280-282 (этанол)	88
3з	198-199	87	4к	236-238 (этанол)	90

* - При измерении Т.пл. образец изменял цвет (темнел). Возможно, вещество разрушилось до расплавления;

** - вещества хроматографически негомогенные, содержание примесей не более 10%;

*** - растворитель, использованный для перекристаллизации.

По своему строению 2-ароилимино-4-амино-тиазолины **3** и **4** напоминают уже известные соединения, которые проявляют биологическую активность. Например, 2-арилимино-3-фенил-1,3-тиазолины эффективно подавляют широколиственные сорняки, не затрагивая хлопок [6]; алкилзамещенные 2-ароилимино-1,3-тиазолины селективно активируют каннабиноидные рецепторы второго типа (CB₂) [7]; 2-тиазолилимино-5-арилиден-тиазолидин-4-оны ингибируют фосфатазу SHP-2 [8], ответственную за развитие злокачественных процессов.

Состав синтезированных соединений установлен на основании результатов элементного анализа (табл. 2) и масс-спектрологии, их строение подтверждено комплексом спектральных методов (табл. 3); для 3-(4'-толил)-2-бензоилимино-тиазолин-4-она **5** проведен встречный синтез.

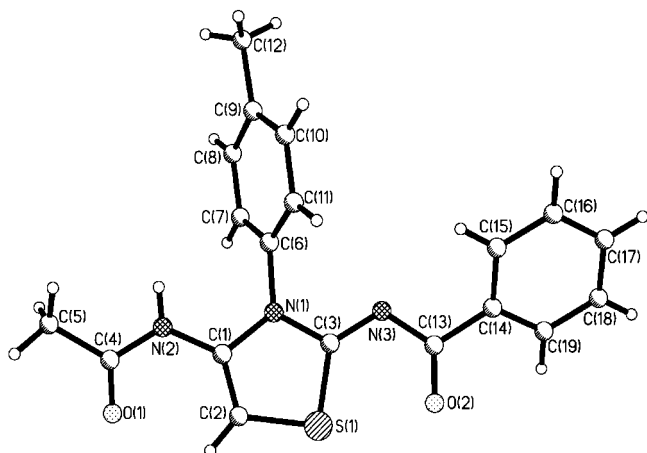


Рис. Строение соединения 4-ацетиламино-2-бензоилимино-3-(4'-толил)-тиазолина **4г**.

Строение 4-ацетиламино-2-бензоилимино-3-(4'-толил)-тиазолина **4г** подтверждено рентгеноструктурным исследованием (рис.). Карбонильная группа C(13)-O(2) лежит практически в плоскости тиазольного гетероцикла (торсионный угол C(3)-N(3)-C(13)-O(2) 4.0(3)°). Бензольное кольцо C(14)-C(19) немного развёрнуто относительно связи C(13)-O(2) (торсионный угол O(2)-C(13)-C(14)-C(19) 18.1(3)°). Амидный заместитель при атоме C(1) несколько повернут относительно плоскости гетероцикла (торсионный угол C(4)-N(2)-C(1)-C(2) -16.4(3)°), несмотря на наличие аттрактивного взаимодействия O(1)...H(2B) 2.31Å (сумма вандерваальсовых радиусов [9] 2.42 Å). Сопряжение между неподелённой парой электронов атома N(1) и толильным заместителем нарушено вследствие разворота последнего вокруг связи N(1)-C(6) (торсионный угол C(3)-N(1)-C(6)-C(11) -64.9(2)°, о чём свидетельствует удлинение связи N(1)-C(6) до 1.457(2) Å по сравнению со средним значением [10] 1.390 Å. Несмотря на это, в молекуле сохраняется заметное стерическое напряжение, на что указывают укороченные внутримолекулярные Н...С контакты N(2)-H(2A)...C(6) 2.55 Å и N(2)-H(2A)...C(7) 2.70 Å (сумма вандерваальсовых радиусов 2.87 Å).

Присутствие сильного акцептора, которым является имидный атом азота N(3), приводит к некоторому перераспределению электронной плотности во фрагменте N(1)-C(3)-N(3). Это выражается в укорочении связи N(1)-C(3) (1.367(2) Å) по сравнению со связью N(1)-C(1) (1.394(2) Å). Наряду с этим происходит также удлинение связи C(13)-O(2) до 1.241(2) Å по сравнению со средним значением [10] 1.22 Å. Следует отметить, что при этом практически не наблюдается удлинение

Таблица 2

Результаты элементного анализа полученных соединений

Соединение	Брутто-формула	Вычислено, %				Найдено, %			
		C	H	N	$\frac{S}{Cl}$	C	H	N	$\frac{S}{Cl}$
2и	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₅ S	60,79	4,08	18,91	10,82	60,70 60,91	4,01 4,21	18,89 19,01	10,71 10,95
2к	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₄ O ₅ S	54,46	3,35	16,94	$\frac{9,69}{10,72}$	54,32 54,49	3,24 3,41	16,80 17,01	$\frac{9,58}{9,75}$ $\frac{10,60}{10,80}$
3д	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₃ S ₂	51,32	3,77	14,96	17,13	51,40 51,58	3,97 3,80	15,16 15,07	17,26 17,30
3е	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	61,35	4,58	15,90	9,10	61,26 61,43	4,45 4,96	15,82 15,73	8,86 9,02
4а	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	56,54	3,69	14,65	8,38	56,48 56,39	3,71 3,89	14,56 14,49	8,23 8,14
4б	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	56,54	3,69	14,65	8,38	56,41 56,64	3,75 3,83	14,60 14,56	8,33 8,60
4в	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	56,54	3,69	14,65	8,38	56,39 56,46	3,64 3,58	14,75 14,56	8,29 8,18
4г	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	64,94	4,88	11,96	9,12	64,67 64,85	5,19 5,02	11,69 11,77	8,93 9,05
4д	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₄ S ₂	51,91	3,87	13,45	15,40	51,81 51,99	3,81 3,99	13,41 13,55	15,29 15,60
4е	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	60,90	4,60	14,20	8,13	60,85 60,76	4,93 4,73	14,08 14,36	8,21 8,36
4ж	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	61,60	4,68	10,26	7,83	61,69 61,71	4,53 4,84	9,95 10,35	7,75 7,63
4з	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₂ S ₂	52,31	3,51	16,27	18,62	52,18 52,25	3,63 3,75	16,36 16,18	18,31 18,45
4и	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	60,34	4,17	16,56	9,48	60,32 60,55	4,37 4,42	16,68 16,80	9,28 9,30
4к	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₄ O ₂ S	54,77	3,51	15,03	$\frac{8,60}{9,51}$	54,88 55,00	3,64 3,71	15,23 15,17	$\frac{8,32}{8,52}$ $\frac{9,31}{9,43}$
7	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂	66,22	5,23	18,17	-	66,10 65,90	5,44 5,28	18,19 18,37	-
8	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	53,16	3,82	17,71	10,14	53,06 52,94	4,03 4,08	18,00 17,91	9,89 10,06
9	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ O ₄ S	51,87	3,14	13,44	$\frac{7,69}{8,51}$	51,81 52,36	3,02 3,21	13,50 13,61	$\frac{7,69}{7,64}$ $\frac{8,40}{8,45}$

двойной связи C(3)-N(3) 1.303(2) (среднее значение 1.29 Å°).

Копланарность тиазолинового цикла и карбонильной группы C(13)-O(2) приводит к возникновению очень сильно укороченного внутримолекулярного контакта S(1)...O(2) 2.60 Å° (сумма ван-дерваальсовых радиусов [9] 3.11 Å°). Исходя из величины угла C(2)-S(1)...O(2) 162.8° можно предположить образование внутримолекулярной халькогеновой или σ-дырочной связи [11, 12], поскольку при этом неподеленная пара электронов карбонильного атома кислорода направлена на область положительного электростатического по-

тенциала в окрестностях атома серы. Такое attractive взаимодействие дополнительно стабилизирует планарное строение данного фрагмента.

4-Ацетиламино-1,2,4-тиазолины **4** восприимчивы к действию нуклеофильных и электрофильных реагентов. Примерами такой восприимчивости являются реакции **4ж** с гидразином и **4д** с гидроксил-амином, в результате которых легко и с хорошими выходами образуются 3-ариламино-1,2,4-триазол **7** и 3-ариламино-1,2,4-оксадиазол **8** соответственно (схема 5).

Известно, что 3-амино-1,2,4-триазолы и 3-амино-1,2,4-оксадиазолы представляют значительный

Таблица 3

¹H ЯМР, ИК- и масс-спектры синтезированных продуктов

Соединение	Химический сдвиг δ , м.д.	Наиболее интенсивные полосы в ИК-спектре, см^{-1}	m/z
2и	4,05 (2H, c); 7,25 (1H, тр.); 7,34 (1H, д.); 7,65 (3H, м); 7,96 (3H, м); 8,56 (1H, д); 15,5 (1H, ш.с.)	698, 790, 1202, 1264, 1301, 1418, 1460, 1553, 1581, 1610, 1674, 2245, 2928, 2990, 3436	- *
2к	4,00 (2H, c); 7,40 (1H, д); 7,65 (3H, м); 8,00 (3H, м); 8,65 (1H, c); 14,80 (1H, c)	683, 696, 843, 1112, 1228, 1257, 1298, 1367, 1459, 1573, 1606, 1679, 2243, 2923, 2987, 3436	- *
3а	5,25 (2H, c); 5,55 (1H, c); 7,35 (3H, м); 7,75 (1H, д); 7,80 (3H, м); 7,95 (1H, д); 8,30 (1H, д)	-	340
3б	5,41 (2H, c); 5,58 (1H, c); 7,35 (2H, тр); 7,42 (1H, тр); 7,84 (2H, д); 7,93 (1H, тр); 8,0 (1H, тр); 8,41 (1H, c); 8,46 (1H, тр)	730, 1080, 1160, 1540, 1640, 2930, 3420	-
3в	5,12 (2H, c); 5,52 (1H, c); 7,30 (3H, м); 7,79 (2H, д); 7,83 (2H, д); 8,42 (2H, д)	-	-
3г	2,50 (3H, c); 4,92 (2H, c); 5,45 (1H, c); 7,35 (7H, м); 7,87 (2H, д)	-	309
3д	5,20 (2H, c); 5,58 (1H, c); мультиплет в области 7,30-8,20 (9H)	575, 716, 1163, 1337-1358 (оч. с.), 1455 (оч. с.), 1635, 3191, 3396	-
3е	2,10 (3H, c); 5,00 (2H, c); 5,48 (1H, c); 7,35 (5H, ш. д); 7,85 (4H, ш. д); 10,20 (1H, c)	629, 716, 1294, 1355 (оч. с.), 1459 (оч. с.), 1514-1531 (оч. с.), 3257-3306	-
3з	5,20 (2H, c); 5,56 (1H, c); 7,02 (1H, т); 7,47 (2H, м); 7,65 (1H, дд); 7,90 (1H, д); 8,64 (1H, д); 8,71 (1H, д)	705, 1288, 1364, 1413, 1466-1498 (оч. с.); 1630, 3105, 3414	-
4а	1,85 (3H, c); 6,95 (1H, c); 7,35 (3H, м); 7,60 (1H, д); 7,92 (4H, м); 8,35 (1H, д); 9,89 (1H, ш.с)	715, 910, 1340 (оч. с.), 1458 (оч. с.), 1707, 3262, 3431	382
4б	1,80 (3H, c); 6,92 (1H, c); 7,35 (3H, м); 7,89 (4H, м); 8,40 (2H, ш.с); 9,90 (1H, c)	717, 929, 1271, 1351 (оч. с.), 1439-1453 (оч. с.), 1527-1550 (оч. с.), 1678, 3069, 3416	382
4в	1,82 (3H, c); 6,85 (1H, c); 7,35 (3H, м); 7,75 (2H, д); 7,92 (2H, д); 8,45 (2H, д); 9,80 (1H, c)	719, 906, 1346 (оч. с.), 1454 (оч. с.), 1706, 3363	382
4г	1,80 (3H, c); 2,60 (3H, c); 6,90 (1H, c); 7,41 (7H, м); 8,00 (2H, д); 9,60 (1H, c)	713, 904, 1244, 1346-1360 (оч. с.), 1461 (оч. с.), 1698, 3196-3241, 3417	351
4д	1,80 (3H, c); 6,92 (1H, c); 7,4 (5H, м), 7,62 (2H, д), 7,9 (2H, д), 8,05 (2H, д); 9,9 (1H, c)	720, 880, 990, 1086, 1116, 1200, 1290, 1320, 1370, 1500, 1630, 1736, 2905, 3265, 3370	-
4е	1,95 (3H, c); 2,20 (3H, c); 6,90 (1H, c); 7,45 (5H, м); 7,90 (2H, д); 8,00 (2H, д); 9,60 (1H, c); 10,20 (1H, c)	537, 712, 914, 1269, 1336, 1362, 1461, 1540, 1601, 1670, 3263	-
4ж	1,41 (3H, т); 1,80 (3H, c); 4,40 (2H, к); 6,80 (1H, c); 7,30 (3H, м); 7,55 (2H, д); 7,90 (2H, д); 8,20 (2H, д); 9,60 (1H, c)	715, 1109, 1277(оч.с), 1334-1362, 1460(оч.с.), 1711, 2985, 3246, 3415	409
4з	1,80 (3H, c); 6,85 (1H, c); 7,00 (1H, т); 7,60 (3H, м); 7,84 (1H, д); 8,58 (1H, c); 8,66 (1H, д); 9,85 (1H, c)	706, 732, 894, 1259, 1365, 1415, 1462 (оч.с), 1576, 1702-1716, 3183, 3468	344
4и	1,82 (3H, c); 6,90 (1H, c); 7,40 (3H, м); 7,62 (1H, т); 7,72 (1H, д); 7,90 (2H, д); 8,15 (1H, т); 8,65 (1H, ш.с); 9,80 (1H, ш.с)	710, 921, 1259-1274, 1343, 1442-1461(оч.с.), 1594-1601, 1693, 2935, 3147, 3468	338
4к	1,90 (3H, c); 6,90 (1H, c); 7,40 (3H, м); 7,81 (2H, д); 7,93 (2H, д); 8,20 (1H, дд); 8,64 (1H, д); 9,80 (1H, c)	709, 919, 1276, 1456 (оч.с), 1482-1493, 1602, 1699, 3146, 3436	374, 372
7	1,35 (3H, тр); 4,25 (2H, кв); 7,44 (3H, д); 7,66 (2H, д); 7,83 (2H, д); 7,98 (2H, д); 9,60 (0,6H, c); 13,80 (0,55H, ш.с)	-	308
8	7,10 (1H, c); 7,70 (7H, м); 8,10 (2H, д); 10,35 (0,55H, ш.с)	-	316
9	1,90 (3H, c); 7,40 (2H, тр); 7,52 (1H, тр); 7,81 (2H, д); 7,90 (2H, д); 8,49 (2H, д); 10,35 (1H, c)	-	-

* - летучесть веществ недостаточна для прохождения через колонку хромато-масс-спектрометра

интерес как источники новых биологически активных соединений [13, 14]. Синтез соединений (аналогичных указанным на схеме 5) мало разработан, зачастую предполагает условия, плохо совместимые с функциональными заместителями; предложенный нами подход позволяет получать триазолы и оксадиазолы, содержащие такие фрагменты.

4-Ацетиламинотриазолины взаимодействуют с тионилхлоридом, при этом атом водорода в поло-

жении 5 триазолинового цикла замещается на атом хлора (схема 6).

Во всех соединениях 3 и 4 орто-протоны бензоильной группы резонируют в более слабом поле (7,8-7,9 м.д.), чем мета- и пара-протоны (7,3 м.д.); вероятно, во всех структурах фенильное кольцо располагается в одной плоскости с карбонилем. В ИК-спектрах соединений 3а-г отсутствуют полосы валентных колебаний кратной связи C=O в

Таблица 4

Некоторые геометрические параметры (А°, град.) соединения 4г

Параметр	А°, град.	Параметр	А°, град.
S(1)-C(2)	1.721(2)	C(1)-C(2)-S(1)	112.5(1)
S(1)-C(3)	1.732(2)	N(3)-C(3)-N(1)	121.2(1)
N(1)-C(3)	1.367(2)	N(3)-C(3)-S(1)	129.3(1)
N(1)-C(1)	1.394(2)	N(1)-C(3)-S(1)	109.5(1)
N(1)-C(6)	1.457(2)	O(1)-C(4)-N(2)	121.7(2)
N(2)-C(4)	1.359(2)	O(1)-C(4)-C(5)	122.5(2)
N(2)-C(1)	1.386(2)	N(2)-C(4)-C(5)	115.8(2)
N(3)-C(13)	1.358(2)	C(11)-C(6)-C(7)	120.8(2)
N(3)-C(3)	1.303(2)	C(11)-C(6)-N(1)	120.1(2)
O(1)-C(4)	1.210(2)	C(7)-C(6)-N(1)	119.0(1)
O(2)-C(13)	1.241(2)	O(2)-C(13)-N(3)	124.1(2)
C(1)-C(2)	1.334(2)	N(3)-C(13)-C(14)	114.9(1)
C(4)-C(5)	1.485(3)	C(4)-N(2)-C(1)-N(1)	165.4(2)
C(9)-C(12)	1.508(2)	C(6)-N(1)-C(1)-N(2)	-7.8(2)
C(13)-C(14)	1.480(2)	N(2)-C(1)-C(2)-S(1)	-178.0(2)
C(3)-N(1)-C(1)	114.5(1)	C(13)-N(3)-C(3)-S(1)	4.7(2)
C(3)-N(1)-C(6)	121.6(1)	C(6)-N(1)-C(3)-N(3)	6.8(2)
C(1)-N(1)-C(6)	123.8(1)	C(2)-S(1)-C(3)-N(3)	178.1(2)
C(4)-N(2)-C(1)	123.8(1)	C(1)-N(2)-C(4)-O(1)	-3.3(3)
C(3)-N(3)-C(13)	116.8(1)	C(1)-N(1)-C(6)-C(7)	-57.7(2)
C(2)-C(1)-N(2)	129.1(2)	C(3)-N(3)-C(13)-O(2)	4.0(3)
C(2)-C(1)-N(1)	112.3(2)	N(3)-C(13)-C(14)-C(15)	17.8(3)
N(2)-C(1)-N(1)	118.5(1)	C(4)-N(2)-C(1)-C(2)	-16.4(3)

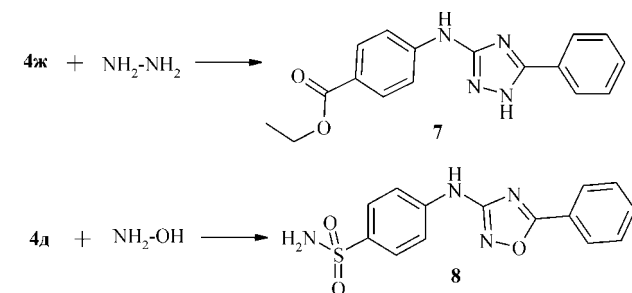


Схема 5

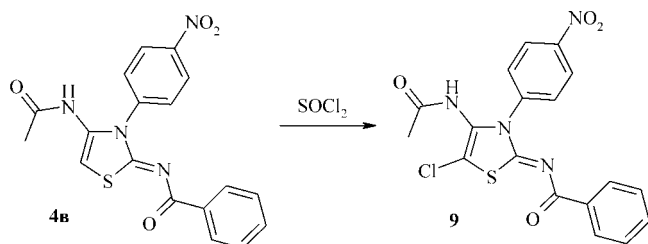


Схема 6

области 1600 см⁻¹, обычно очень сильные (например, в спектрах соединений **4** эти полосы самые интенсивные). Вероятно, частота этих колебаний уменьшена вследствие взаимодействия серы тиазолинового цикла с кислородом карбонильной группы [15]. Водород в положении 5 тиазолинового цикла очень чувствителен к замещению в положении 4; в спектрах 4-аминотиазолинов **3а-г** его сигнал находится в гораздо более сильном поле (≈ 5,5 м.д.), чем в спектрах 4-ацетиламино-тиазолинов **4а-г** (6.9 м.д.). Протоны 4-аминогруппы дают довольно узкий синглет в очень сильном поле (5,0-5,2 м.д.); эта область более характерна для открытоцепных енаминов, нежели для гетероароматических аминов [16].

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР записывали в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMCO-d₆) и смеси DMCO-d₆ с четырёххлористым углеродом на спектрометре Gemini 200, напряженность поля — 1,4 Тл (200,14 МГц для протонов), внутренний стандарт ТМС. ИК-спектры записывали на спектрофотометре Perkin-Elmer BS. Масс-спектры получены с использованием метода хромато-масс-спектрометрии. Газовый хроматограф “Хроматэк-Кристалл 5000.2”, колонка Thermo TR-5мс 15 м×0,25 мм ID×0,25 мкм, газ-носитель — гелий 1,1 мл/мин, температура инжектора — 250°C, температурная программа колонок от 70°C до 280°C со скоростью 20 °C/мин; квадрупольный масс-спектрометр “DSQ II”, температура источника ионов — 230°C, температура ГХ/МС-интерфейса — 270°C, ток эмиссии — 100 мкА, расщепление потоков в соотношении 1:20.

Кристаллы соединения **4г** (C₁₉H₁₇N₃O₂S) моноклинные, при 293 К *a* = 8.482(2) Å, *b* = 17.217(4) Å, *c* = 12.399(2) Å, β = 104.09(2)°, V = 1756.3(6) Å³,

M_r = 351.42, Z = 4, пространственная группа P2₁/c, d_{выч} = 1.329 г/см³, μ(MoKα) = 0,202 мм⁻¹, F(000) = 736. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 11881 отражений (3959 независимых, R_{int} = 0.032) измерены на автоматическом четырёхкружном дифрактометре “Xcalibur 3” (MoKα излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω-сканирование, 2θ_{макс} = 55°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELX-97 [17]. Положение атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели “наездника” с U_{изо} = nU_{экр} неводородного атома, связанного с данным водородным (n=1.5 для метильной группы и n=1.2 для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F² полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR₂ = 0.080 по 3950 отражениям (R₁ = 0.038 по 2063 отражениям с F>4σ (F), S = 0.89). Координаты атомов, геометрические параметры молекулы и кристаллографические данные депонированы в Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK (fax: +44 1223 336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk) и доступны при запросе по номеру CCDC 751260.

Некоторые геометрические параметры соединения **4г** приведены в табл. 4.

Анализ состава реакционных масс и контроль чистоты продуктов проводили методом ВЭЖХ (подвижная фаза о-ацетонитрил:вода 7:3, фосфорная кислота до pH=3 и додецилсульфат натрия 0,1%; неподвижная фаза Separon C18, колонка 150×3 мм, размер зерна — 5 мкм; детектор — фотокориметр LSD 2567, фильтр с максимумом пропускания 254 нм).

4-Амино-2-бензоилимино-3-(4'-нитрофенил)-тиазолин 3в (типичный синтез). Навеску N-(4-нитрофенил)-N'-бензоилтиомочевины (2,0 г, 0,0066 Моль) растворили в диметилформамиде (4 мл) при нагревании. Затем добавили 0,8 мл хлорацетонитрила (0,013 Моль) и 0,9 мл триэтиламина (0,0066 Моль). После тщательного перемешивания оставили реакционную массу на 30 мин. Разбавили реакционную смесь водой (40 мл), выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и высушили. Вес 4-амино-2-бензоилимино-3-(4'-нитрофенил)-тиазолина **3в** — 2,2 г (0,0064 Моль; 97%).

Все попытки перекристаллизовать 4-аминотиазолины **3а-е** из ацетонитрила, спирта или других растворителей приводили к появлению новых пиков на хроматограммах растворов и к дополнительному загрязнению выделяемых веществ.

Попытка синтеза 4-амино-2-ацетиламино-3-(4'-нитрофенил)-тиазолина. Навеску 1 г (0,004 Моль) N-(4-нитрофенил)-N'-ацетилтиомочевины при нагревании растворили в смеси 10 мл диметилформамида, 0,53 мл (0,008 Моль) хлорацетонитрила и 0,56 мл (0,004 Моль) триэтиламина. Обычных признаков данной реакции (смесь разогревается, густеет, темнеет) не наблюдали. Спустя 2 ч в реакционной массе присутствовала только исходная ацетилтиомочевина (по данным ВЭЖХ). При разбавлении водой выделили 0,8 г осадка с Т.пл. 183-184°C (совпадает с температурой плавления исходной ацетилтиомочевины).

4-Ацетиламино-2-бензоилимино-3-(4'-нитрофенил)-тиазолин 4в (типичный синтез). Смесь 1 мл уксусной кислоты, 0,3 мл уксусного ангидрида (0,0032 Моль) и 0,5 г 4-амино-2-бензоилимино-3-(4'-нитрофенил)-тиазолина **3в** (0,0015 Моль) перемешивали при комнатной температуре до полного растворения исходного. Через 3 ч разбавили водой (15 мл). Выпавший осадок отфильтровали и высушили, получили 0,55 г сырого продукта. Очищали перекристаллизацией из ацетонитрила (10 мл), получили 0,3 г хроматографически гомогенного, аналитически чистого 4-ацетиламино-2-бензоилимино-3-(4'-нитрофенил)-тиазолина **4в** (53%).

Для остальных 4-ацетиламинотиазолинов **4** методики очистки подбирали индивидуально.

Спонтанный гидролиз 4-амино-3-(4'-толил)-2-бензоилиминотиазолина 3г. Образец длительное время хранившегося 4-амино-2-бензоилимино-3-(4'-толил)-тиазолина **3г** (8 г) нагрели с этилацетатом (20 мл), охладили, нерастворившийся остаток

(2,23 г зеленовато-серого порошка) отфильтровали. Этот остаток (3,5 г) нагрели с метанолом (50 мл), нерастворившийся остаток отфильтровали, нагрели с уксусной кислотой (40 мл), раствор профильтровали горячим. Выпавший из фильтра осадок отфильтровали, промыли уксусной кислотой (5 мл), затем ацетонитрилом (5 мл). В результате получили 0,9 г 2-бензоилимино-3-(4'-толил)-тиазолин-4-она **5**. Т.пл. — 222-223°C. Спектр ПМР: 2,45 (с, 3H-CH₃); 4,11 (с, 2H-CH₂); 7,35 (м, 6H); 7,53 (д, 1H); 7,89 (д, 2H).

3-(4'-Толлил)-2-бензоилиминотиазолин-4-он 5. Навеску N-(4'-толил)-N'-бензоил тиомочевины (5,4 г; 2,02 Моль) растворили в диметилформамиде (12 мл), прибавили этилхлорацетат (3,75 мл) и карбонат натрия (2 г). При перемешивании смесь становится очень вязкой. Прибавили 25 мл спирта и перемешали на магнитной мешалке в течение часа. Выпавший осадок отфильтровали, промыли спиртом (20 мл) и водой (40 мл). Образовался серый порошок с весом после сушки 6,2 г (0,02 Моль; 100%). Перекристаллизовали из уксусной кислоты (100 мл), получили 3,1 г 3-(4'-толил)-2-бензоилиминотиазолин-4-она **5**, хроматографически идентичного образцу, полученному при гидролизе. Т.пл. — 222-223°C.

Кислотный гидролиз 4-ацетиламино-2-бензоилимино-3-(4'-толил)-тиазолина 4г. Смесь 0,3 г 4-ацетиламино-2-бензоилимино-3-(4'-толил)-тиазолина **4г**, 1,2 мл 47%-ной бромистоводородной кислоты и 3 мл этилового спирта кипятили 5 мин, затем оставили на 1 ч. После этого в реакционной массе обнаружили преимущественно 2-бензоилимино-3-(4'-толил)-тиазолин-4-он (**5**) (по данным ВЭЖХ). В реакционную массу добавили еще 2 мл спирта и 2 мл кислоты и нагревали еще 20 мин. Разбавили реакционную массу водой, выпавший осадок отфильтровали. После перекристаллизации из этанола получили 0,1 г 3-(4'-толил)-тиазолидин-2,4-диона **6**. Т.пл. — 161-162°C. (лит. Т.пл. — 161-162°C [18]). Спектр ПМР: 2,40 (с, 2H-CH₃); 4,22 (с, 2H-CH₂); 5,12 (д, 2H); 5,30 (д, 2H).

3-(4'-Этоксикарбонилфенил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол 7. При нагревании растворили в смеси 4 мл диоксана и 0,67 мл гидразин-гидрата (0,0112 Моль) 2,3 г 4-ацетиламино-2-бензоилимино-3-(4'-этоксикарбонилфенил)-тиазолина **4к** (0,0056 Моль). Через час из реакционной массы стал выпадать продукт. Через сутки осадок отфильтровали, промыли диоксаном. Не высушивая, отфильтрованный осадок нагрели с водой до кипения, отфильтровали и высушили до постоянного веса 0,9 г (53%). Т.пл. — 215-217°C.

3-(4'-Аминосulьфонилфенил)амино-5-фенил-1,2,4-оксадиазол 8. Навеску 4-ацетиламино-2-бензоилимино-3-(4'-аминосulьфонилфенил)-тиазолина **4д** (2 г; 0,0048 Моль) и солянокислого гидроксил-амина (0,74 г; 0,0096 Моль) нагревали в 6 мл диоксана. Затем добавили 0,67 мл (0,0048 Моль) триэтиламина и кипятили 1 ч. После этого добавили

в реакційну масу стільки ж гідроксиламіна і триетиламіна і кипятили ще 1 ч. Остудивши розчин розбавили водою (30 мл), випавший осадок відфільтрували, промыли гарячою водою. Після перекристалізації з ацетонітрила отримали 0,4 г (26%) 3-(4'-аміносультонілфеніл)аміно-5-феніл-1,2,4-оксадіазола. Т.пл. — 285-287°C.

4-Ацетиламіно-2-бензоіліміно-3-(4'-нітрофеніл)-5-хлортиазолін 9. Смієш 1 г 4-ацетиламіно-2-бензоіліміно-3-(4'-нітрофеніл)-тиазола **4a** (0,0026 моль) і 4 мл тионілхлориду кипятили 30 мин. За це час вихідний тiazолилімін повністю розчинився і прореагував з тионілхлоридом (по даним ВЭЖХ). Випавший з гарячої реакційної маси продукт висушили, а потім промыли гарячим ацетонітрилом. В результаті отримали 0,4 г (37%) хроматографічно гомогенного 4-ацетиламіно-2-бензоіліміно-3-(4'-

нітрофеніл)-5-хлортиазола **9**, температура плавлення якого вище 250°C.

Выводы

1. В реакції N-арил-N'-ароїлтіомочевин з хлорацетонітрилом в присутстві основи утворюються 2-ароїліміно-4-амінотіазолини; в реакції N-піриділ-2-іл-N'-ароїлтіомочевин з хлорацетонітрилом — відповідні ізотіомочевини.

2. Структура 2-ароїліміно-4-амінотіазолинов стабілізована нековалентним взаємодією сірки-кислороду.

3. 2-Ароїліміно-4-ацетиламінотіазолини реагують з динуклеофільними і електрофільними реагентами і дозволяють переходити до нових труднодоступних структур з потенціальною біологічною активністю.

Литература

1. *Thiazole and its derivatives* / Ed. J. Metzger. — Vol. 1. — New York: John Wiley & Sons, Inc., 1979. — 288 p.
2. Davies W., Maclaren J.A., Wilkinson L.R. // *J. Chem. Soc.* — 1950. — №12. — P. 3491-3494.
3. Singh A., Uppal A.S. // *Aust. J. Chem.* — 1975. — Vol. 28, №5. — P. 1049-1052.
4. Singh A., Singh H., Narang K.S. // *Ind. J. Chem.* — 1971. — Vol. 9, №7. — P. 651-654.
5. Anikanova S.V. *International conference Chemistry of nitrogen containing heterocycles, 2-6 oct. 2006.* — Kharkiv, 2006. — P. 161.
6. Sanemitsu Y., Kawamura S., Saton J. et al. // *J. Pestic. Sci.* — 2006. — Vol. 31, №3. — P. 305-310.
7. Ohta H., Ishizaka T., Tatsuzuki M. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2007. — Vol. 17, №22. — P. 6299-6304.
8. Geronikaki A., Eleftheriou P., Vicini P. et al. // *J. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 51, №17. — P. 5221-5228.
9. Зефіров Ю.В., Зоркий П.М. // *Учену хімію.* — 1989. — Т. 58, №5. — С. 713-716.
10. Burgi H.-B., Dunitz J.D. *Structure correlation.* — Vol. 2. — VCH. Weinheim, 1994. — P. 741-784.
11. Politzer P., Murray J.S., Concha M.C. // *J. Mol. Model.* — 2008. — Vol. 14. — 659 p.
12. Wang W., Ji B., Zhang Y. // *J. Phys. Chem. A.* — 2009. — Vol. 113. — 8132 p.
13. Demirayak S., Benkli K., Guven K. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 35, №11. — P. 1037-1040.
14. Weidner-Wells M.A., Henninger T.C., Fraga-Spano S.A. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2004. — Vol. 14, №16. — P. 4307-4311.
15. Festal D., Mollier Y. // *Tetrahedron Lett.* — 1970. — Vol. 70, №15. — P. 1259-1262.
16. Erker G., Pfaff R., Kowalski D. et al. // *J. Org. Chem.* — 1993. — Vol. 58, №24. — P. 6771-6778.
17. Sheldrick G. // *Acta Cryst.* — 2008. — A 64. — P. 112.
18. Johnson T.B., Pfau G.M., Hodge W.W. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1912. — Vol. 34, №8. — P. 1041-1048.

Надійшла до редакції 12.06.2009 р.