

0 724978-1



*На правах рукописи*

**НУРХАМЕТОВА Ильсияр Закариевна**

**СИНТЕЗ, ГЕТЕРО- И КАРБОЦИКЛИЗАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНО  
ЗАМЕЩЕННЫХ ТИАЗОЛИДИНОВ, ТИАЗОЛОВ И 1,3,4-ТИАДИАЗИНОВ**

02.00.03 – органическая химия

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

КАЗАНЬ – 2001

Работа выполнена в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук.

Научный руководитель: доктор химических наук,  
внс В.А. Мамедов

Официальные оппоненты: доктор химических наук,  
профессор И.С. Антипин

кандидат химических наук,  
снс С.Г. Фаттахов

Ведущая организация: Казанский государственный  
технологический университет

Защита диссертации состоится 27 декабря 2001 года в 14<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного Совета К 212.081.04 по химическим наукам Казанского государственного университета по адресу: г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18. НИХИ им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Казанского государственного университета.

Отзывы на автореферат, скрепленные гербовой печатью, просим присылать по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, КГУ, Научная часть.

**НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА  
КФУ**

Автореферат разослан 27 ноября 2001 года.



Ученый секретарь диссертационного Совета,  
кандидат химических наук,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Zazybin', written in a cursive style.

А.Г. Зазыбин

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Из всех пятичленных гетероциклических систем с двумя гетероатомами одними из наиболее изученных являются производные тиазола, так как они входят в состав многих важнейших природных и промышленных продуктов. Ряд производных тиазола используется в промышленности в качестве экстрагентов, красителей, добавок к полимерам и вулканизаторам. Но наиболее важную роль они играют в качестве соединений с высокой биологической активностью, из которых широко распространенными являются пенициллины, группа витаминов В<sub>1</sub> (тиамин, фосфотиамин, кокарбаксилаза), альбумин, сульфомидин, микрощин В<sub>17</sub>, комплекс пептидных антибиотиков и т.д.

Методы синтеза важнейших представителей тиазолсодержащих сложных гетероциклических систем, в том числе и конденсированных, основываются либо на производных тиазола, базируясь, главным образом, на аннелировании планируемого гетероцикла по *b*-стороне тиазола с участием иминного фрагмента или по *d*-стороне, и в значительно меньшей степени по *c*-стороне, введением функциональных фрагментов в состав исходного тиазола, либо наоборот аннелированием тиазольного кольца к гетеро- и карбоциклическим системам через введение в состав последних необходимых для этого функциональных групп.

Однако развитие химии тиазола и других азотсерусодержащих гетероциклов требует выхода за пределы этих устоявшихся классических подходов. В связи с этим разработка нестандартных методов синтеза, изучение строения и реакционной способности производных тиазолов, в том числе их таутомероспособных производных, которые были бы склонны в зависимости от применяемых условий циклизироваться в ту или иную конденсированную гетероциклическую систему, являются актуальными.

Целью работы является систематическое исследование направлений и механизмов реакции производных арилхлорпировиноградной кислоты с разнообразными N,S-нуклеофилами, выявление синтетического потенциала образующихся в этих реакциях функционально замещенных тиазолидинов, тиазолов и 1,3,4-тиадиазининов и на этой основе разработка новых общих методов синтеза тиазол- и 1,3,4-тиадиазинсодержащих конденсированных гетероциклических систем. Наряду с этими основными задачами решались и некоторые другие, в частности, выявление направления реакций, протекающих в условиях внутримолекулярной конденсации Дарзана, так как именно по этой реакции в её межмолекулярном варианте были синтезированы стартовые соединения, которые исследуются в этой работе.

В результате проведенных исследований получены новые научные результаты и сформулированы следующие положения, выносимые на защиту:

- обнаружено, что реакция метилового эфира и N,N-диэтиламида фенилхлорпировиноградной кислоты с N,N'-дифенилтиомочевинной и N,N'-дианилинотиоформилгидразином протекает с образованием аномально стабильных гидроклоридов 4-гидрокситиазолидинов;

- установлено, что направление реакции производных фенилхлорпировиноградной кислоты с фенилзамещенными производными тиосемикарбазида определяется положением фенильного заместителя в последнем;

- установлено, что 1-тиокарбамоилтиосемикарбазид реагирует с метиловым эфиром фенилхлорпировиноградной кислоты исключительно как тиомочевина, а не как тиосемикарбазид;

- обнаружена неожиданная реакция производного 4-гидрокситиазолидина с о-фенилендиаминами, приводящая к тиазоло[3,4-а]хиноксалинам;

- на базе внутримолекулярной циклизации 5-фенилтиазол-4-карбоновых кислот и 6-фенил-1,3,4-тиадазин-5-карбоновых кислот разработаны новые методы синтеза индено[2,3-d]тиазолов и индено[2,3-e]-1,3,4-тиадазинов, соответственно;

- обнаружено, что термическое разложение азида 5-фенил-4-тиазолкарбоновой кислоты протекает с образованием тиазоло[4,5-с]изохинолинов;

- разработаны удобные методы синтеза тиазолсодержащих азокрасителей;

- установлено, что направление реакции о-моно- и дихлорацетоксипроизводных бензальдегида с сильными основаниями определяется числом атомов хлора в составе альдегида;

- синтезировано и охарактеризовано 35 новых соединений – функционально замещенные тиазолидины, тиазолы, 1,3,4-тиадазины, тиазоло[3,4-а]хиноксалины, индено[2,3-d]тиазолы, индено[2,3-e]-1,3,4-тиадазины, тиазоло[4,5-с]изохинолины.

**Практическая значимость работы** заключается в разработке эффективных, простых в осуществлении и базирующихся на доступных исходных методов синтеза новых функционально замещенных тиазолидинов, тиазолов, 1,3,4-тиадазинов и на их основе функционализированных тиазоло[3,4-а]хиноксалинов, индено[2,3-d]тиазолов, индено[2,3-e]-1,3,4-тиадазинов и тиазоло[4,5-с]изохинолинов.

**Апробация работы** Результаты работы докладывались и обсуждались на итоговых научных конференциях Казанского научного центра РАН (Казань, 1999-2001 г.г.), VII Международной конференции по новым аспектам органического синтеза (Киото, Япония, 1997 г.), XX Всероссийской конференции по химии и технологии органических соединений серы (Казань, 1999), Молодежной научной школе по органической химии (Екатеринбург, 2000 г.), I Всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста (Суздаль, 2000 г.), Международном конгрессе ИЮПАК тихоокеанского региона (Гонолулу, США, 2000 г.).

**Публикации** По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе пять статей в международных изданиях.

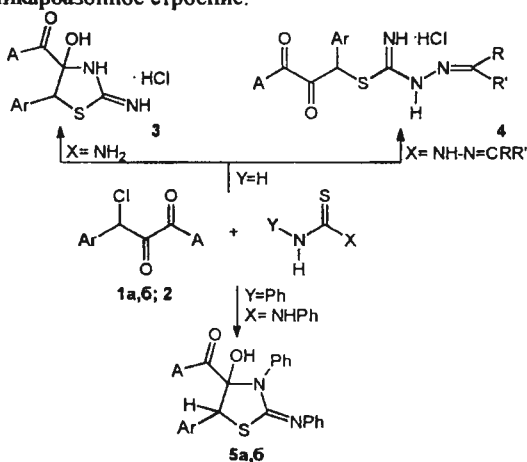
**Объем и структура работы** Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, включая 14 таблиц, 18 рисунков и библиографию из 242 литературных ссылок. Диссертация состоит из введения, пяти глав, основных результатов и выводов, списка литературы и приложения. *Первая глава* – литературный обзор, который включает в себя критический анализ методов синтеза конденсированных тиазолсодержащих соединений. *Глава вторая* посвящена исследованию направлений и механизмов реакций производных арилхлорпировиноградной кислоты с различными N-, S-нуклеофилами: N,N'-дифенилтиомочевиной, 4-фенилтиосемикарбазидом, N,N'-дианилинотиоформилгидразином, тиокарбамоилтиосемикарбазидом. *Третья глава* посвящена раскрытию синтетического потенциала продуктов конденсации производных арилхлорпировиноградной кислоты с бинуклеофильными реагентами. *Четвертая глава* посвящена изучению направления реакций, протекающих в системе о-моно- и дихлорацетоксibenзальдегида – основание. *Пятая глава* – экспериментальная часть.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА  
им. Н. И. ЛОБАЧЕВСКОГО  
КАЗАНСКОГО ГОС. УНИВЕРСИТЕТА

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Взаимодействие производных арилхлорпировиноградной кислоты с S,N-нуклеофилами

Реакция производных арилхлорпировиноградной кислоты с тиомочевинной приводит к малостабильным промежуточным продуктам реакции Ганча – гидрохлоридам 2-имино-4-гидрокси-5-арилтиазолидинов 3, которые уже при кипячении в спирте дегидратируются в гидрохлориды конечных тиазолов, то есть ведут себя вполне подобно другим циклическим промежуточным продуктам реакции Ганча, полученным с использованием других  $\alpha$ -галогенкетонов. Столь же легко переходят в 2-тиазолилгидразоны промежуточные продукты 4 реакции тиосемикарбазонов с метиловым эфиром фенилхлорпировиноградной кислоты. Эти промежуточные продукты имеют открытоцепное изотиосемикарбазонное строение.



Вероятно, изменением природы заместителей в  $\alpha$ -галогенкарбонильном соединении с одной стороны, и в N,S-нуклеофиле – с другой, а также условий проведения реакции можно повлиять на стабильность упомянутых интермедиатов. Такой подход позволит не только зафиксировать, но и охарактеризовать промежуточные соединения, а также регулировать направления их дальнейшего превращения и, следовательно, конечный результат реакций  $\alpha$ -галогенкетонов с нуклеофильными реагентами, в частности, с производными тиомочевинной.

#### 1.1 Взаимодействие с N,N'-дифенилтиомочевинной

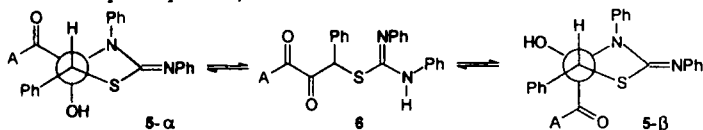
При использовании в этих реакциях N,N'-дифенилтиомочевинной нам удалось получить аномально стабильные промежуточные продукты реакции Ганча 5a, б, дегидратация которых происходит лишь под действием сильных дегидратирующих реагентов.

Сам факт, что мы имеем дело не с конечными тиазолиниминами, а с их гидратами, было подтверждено данными элементного анализа, а то, что это ковалентные 4,5-гидраты однозначно следует из ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектров, где четко зафиксированы пики метиновой группы. В ИК спектрах кристаллических образцов отсутствуют полосы поглощения в области 3400 см<sup>-1</sup>, характерных для колебаний дифениламидинового группы, которые можно было бы отнести к открытоцепной структуре. В то же время в

спектрах присутствуют широкие полосы поглощения в области  $3500\text{ см}^{-1}$  для эфира и  $3300\text{ см}^{-1}$  для диэтиламида, относящиеся к поглощению связанных гидроксильных групп. Таким образом, промежуточные продукты имеют в кристаллической фазе циклическое строение.

В спектрах ПМР исследуемых продуктов имеются пики всех ожидаемых протонсодержащих фрагментов и нет лишних. Однако, все эти пики представлены двойным набором, что указывает на существование тиазолидина **5a,б** 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 открытоцепного и циклического изомеров, так как в таком случае в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  должно было быть по крайней мере три, а не два карбонильных пика.

Двумя наблюдаемыми по спектрам ЯМР формами гидрокситиазолидина **5a,б** могут быть два диастереомера  $\alpha$  и  $\beta$ .



Интересно, что при съемке ПМР спектров этих соединений сразу же после растворения отмеченного удвоения сигналов нет. Следовательно, в растворе первоначально присутствует лишь один диастереомер, очевидно тот, который существует в кристаллической фазе. Со временем же или при нагревании устанавливается равновесие диастереомеров, скорее всего через открытоцепной таутомер **6**.

Установление равновесия видно из таблицы, где приведены соотношения диастереомеров 2-фениламино-3,5-дифенил-4-гидрокси-4-метоксикарбонилтиазолидина **5a** в растворе  $\text{DMSO-d}_6$ , оцененные по интенсивностям пиков метиновой группы по спектрам ПМР.

Температура, $^{\circ}\text{C}$	Соотношение
$30^1$	$\sim 1:0$
$30^2$	0.85:0.15
$60^2$	0.75:0.25
$120^2$	0.65:0.35
$150^2$	0.60:0.40

<sup>1</sup> Немедленно после растворения  
<sup>2</sup> Через 1ч нагревания при указанной температуре

Данные рентгеноструктурного анализа показали, что в кристаллической форме 4-гидрокситиазолидин **5a** существует в виде диастереомера  $\alpha$  (рис. 1).

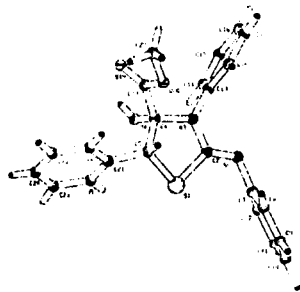
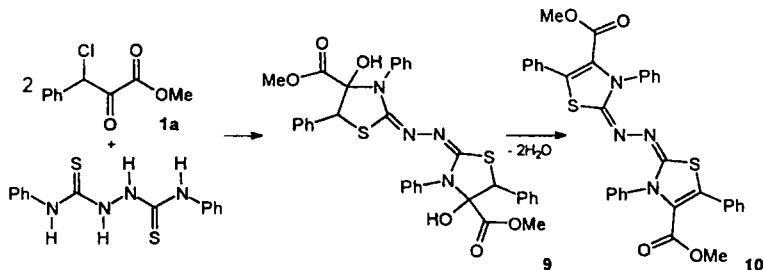


Рис. 1. Молекулярная структура 4-гидрокситиазолидина **5a** в кристалле

### 1.2 Взаимодействие с $N,N'$ -дианилинотиоформилгидразином

$N,N'$ -Дианилинотиоформилгидразин в реакции с метиловым эфиром фенилхлорпировиноградной кислоты **1a** ведет себя подобно  $N,N'$ -дифенилтиомочевине, давая азин 3,5-дифенил-4-гидрокси-4-метоксикарбонилтиазолидин-2-она **9**,



спектр ЯМР <sup>1</sup>H которого состоит из двух уширенных синглетных сигналов протонов сложнотирной (3.94 м.д.), метиновой групп (5.64 м.д.) и мультиплетных сигналов фенильных групп (7.63...7.96 м.д.) в соотношении 3:1:10, соответственно.

При кратковременном кипячении соединения **9** в ДМСО происходит дегидратация с образованием азина 3,5-дифенил-4-гидрокси-4-метоксикарбонилтиазолин-2-она **10**, структура которого подтверждена РСА (рис. 2).

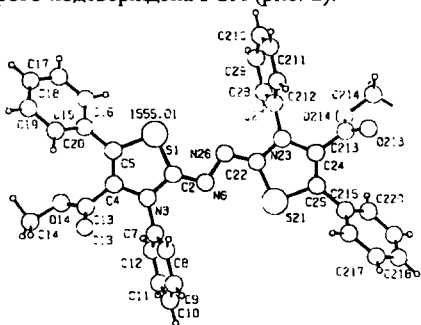
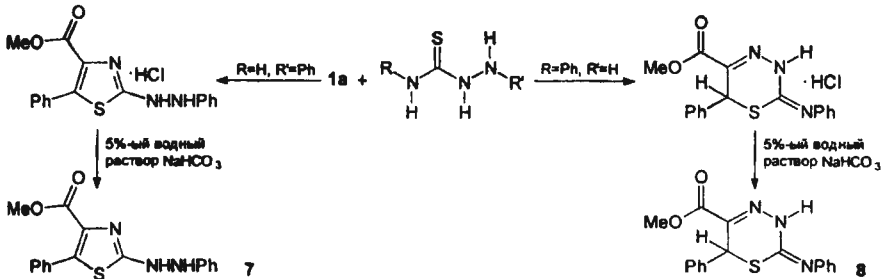


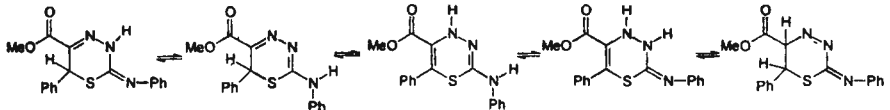
Рис. 2. Молекулярная структура азина **10** в кристалле

### 1.3 Взаимодействие с 1- и 4-фенилтиосемикарбазидами

Эти факты, а также результаты исследования взаимодействия арилхлорпироватов с тиосемикарбазидом (ТСК) (*Изв. АН. Сер. хим.* – 1993, № 11, С. 1962), показывающих, что в этих реакциях образуются 5-гидроксипергидро-1,3,4-тиадиазины в виде смеси двух диастереомеров, предполагают исследование реакции с такими нуклеофильными реагентами, которые содержат в своем составе фрагменты и  $N,N'$ -дифенилтиомочевины, и ТСК. В этой связи мы остановили свой выбор на изомерных 1- и 4-фенилтиосемикарбазидах (ФТСК). Оказалось, что из двух возможных для этих нуклеофилов конкурирующих направлений взаимодействия с арилхлорпироватом **1a** – реакций Ганча и Бозе – в случае 1-ФТСК успешно реализуется реакция Ганча с образованием производных тиазола, а в случае 4-ФТСК – реакция Бозе с образованием 1,3,4-тиадиазина. В отличие от вышеупомянутых эти реакции протекают с образованием малостабильных промежуточных гидроксипроизводных.



Наличие в структуре полученного 1,3,4-триадиазина **8** двух таутомероспособных протонов предполагает возможность существования его по крайней мере в пяти таутомерных формах.



Спектральными (ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ) методами и РСА (рис. 3) установлено, что в растворе ДМФА- $d_7$  и в кристаллическом состоянии соединение существует в виде таутомера **8**.

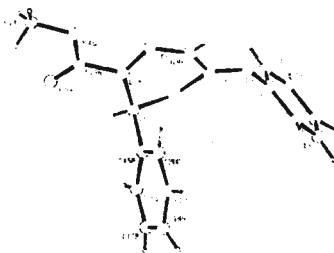
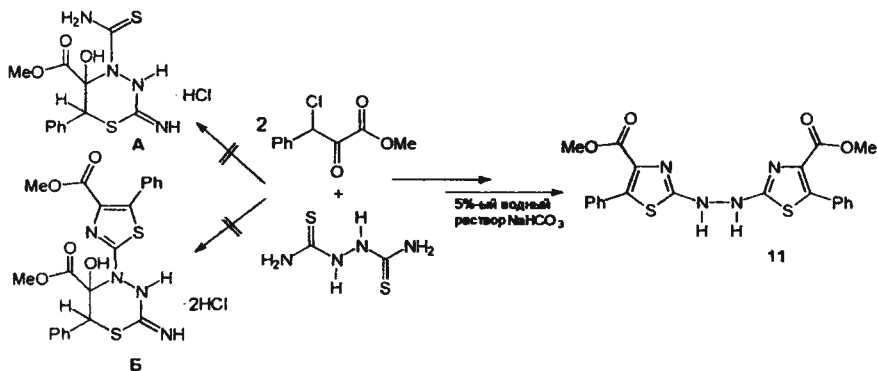


Рис. 3. Молекулярная структура 1,3,4-триадиазина **8** в кристалле

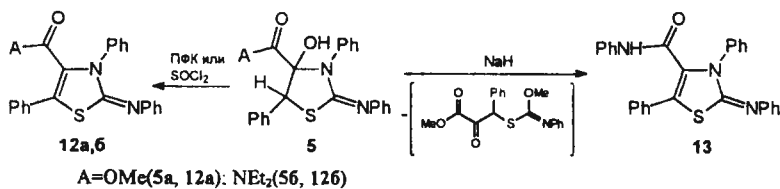
#### 1.4 Взаимодействие с 1-тиокарбаомилтиоосемикарбазидом

В связи с вышеизложенными результатами, представляло интерес выяснить, как поведет себя в конденсации с фенилхлорпируватом **1a** незамещенный аналог  $N,N'$ -дианилинотиоформилгидразина – 1-тиокарбаомилтиоосемикарбазид (бистиомочевина, БТМ) – как бистиамид по схеме реакции Ганча с образованием бистиазолилгидразина **11**, как замещенный тиоосемикарбазид по схеме реакции Бозе с образованием гидрохлорида пергидро-1,3,4-триадиазина (А) или по смешанной схеме с образованием соединения (Б). Оказалось, что с двумя молями хлоркетона **1a** БТМ почти количественно дает гидразин **11**, то есть гидразиновый фрагмент не затрагивается. Другими словами, конкуренция реакций Ганча и Бозе складывается в пользу первой.



## 2. Синтетический потенциал продуктов конденсации производных арилхлорпириновинной кислоты с бинуклеофильными реагентами

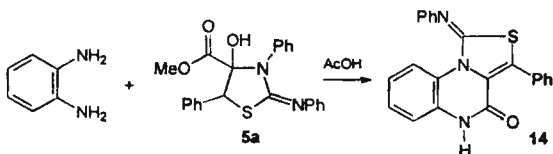
Как уже было отмечено, для дегидратации 4-гидрокситиазолидинов потребовалось применение сильных дегидратирующих средств. Было установлено, что при применении полифосфорной кислоты (ПФК) и тионилхлорида происходит дегидратация 4-гидрокситиазолидинов с образованием тиазолинов 12а,б, а в случае применения NaH вместо ожидаемого эфира был получен анид 13.



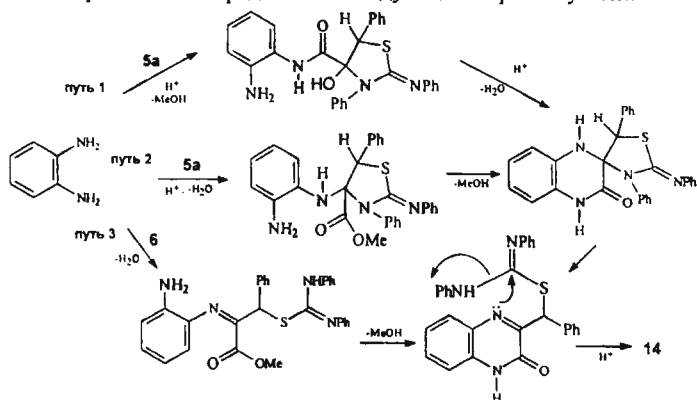
### 2.1 Конденсация 4-гидрокситиазолидинов с *o*-фенилендиаминами

Хотя, как было упомянуто, с помощью спектральных методов нам не удалось прямо зафиксировать тиазолидино-изотиоурейдную таутомерию, было установлено, что гидрокситиазолидины 5а,б в растворе существуют в виде смеси двух диастереомеров, между которыми медленно устанавливается равновесие, скорее всего через открытоцепную структуру. Поэтому при анализе возможных путей использования этих соединений в синтезе гетероциклических систем следует учитывать не только их циклические структуры, но и открытоцепные, которые содержат различные типы электрофильных и нуклеофильных центров.

В структуре открытоцепного таутомера присутствуют две карбонильные группы – кетонная и сложнэфирная, и это делает возможным, по аналогии с реакцией *o*-фенилендиамина (*o*-ФДА) с хлорпиривататами, которая приводит к 3- $\alpha$ -хлорбензил-1,2-дигидрохиноксалин-2-онам, ожидать такого же поведения и 4-гидрокситиазолидинов. Однако, в этом случае из 4-гидрокситиазолидина 5а с практически количественным выходом неожиданно образуется тиазоло[3,4-*a*]хиноксалин 14,



образование которого можно представить следующими тремя путями:

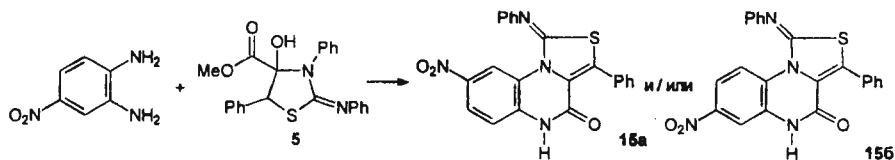


путь 1 – первоначальное амидирование, включающее в себя атаку аминогруппы на сложноэфирную карбонильную группу;

путь 2 – первоначальное аминирование, включающее в себя атаку аминогруппы на четвертый атом углерода тиазолидина;

путь 3 – иминирование, включающее в себя образование шиффового основания на первой стадии реакции с предполагаемой открытоцепной структурой.

Чтобы выяснить, какой из вышеприведенных путей образования тиазоло[3,4-а]хиноксалина является наиболее вероятным, мы провели аналогичную реакцию 4-гидрокситиазолидина **5a** с 4-нитро-1,2-фенилендиамином.



В пользу образования единственного региоизомера свидетельствуют, во-первых, идентичность спектров сырого продукта и продукта, полученного после перекристаллизации, во-вторых, четкая температура плавления кристаллов (343...344 °С). То, что в результате исследуемой реакции образуется 4,5-дигидро-8-нитро-3-фенил-1-фенилиминотиазоло[3,4-а]хиноксалин-4-он **15a**, а не его 7-нитро-изомер **156**, доказано методом РСА (рис. 4).

Образование в реакции исключительно соединения **15a** позволяет нам однозначно исключить путь 1 из рассмотрения. Наиболее вероятным из оставшихся двух вариантов образования тиазоло[3,4-а]хиноксалина **14**, на наш взгляд, является путь 3 – через имин открытоцепного таутомера, так как путь 2, требует протекания нуклеофильного замещения гидроксигруппы у пространственно затрудненного “третичного” атома углерода тиазолидиновой структуры.

Выделенный из аналогичной реакции с 4-метил-1,2-фенилендиамином единственный метильный гомолог соединения 14 оказался по данным ИК, ПМР спектроскопии и РСА (рис. 5) 7-метил-3-фенил-1-фенилимино-4,5-дигидротиазоло[3,4-а]хиноксалин-4-ононом 16, что соответствует логике приведенного выше доказательства: первым осуществляется аминирование тиазолидинового цикла или, скорее, иминирование его открытоцепного таутомера.

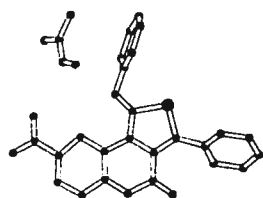
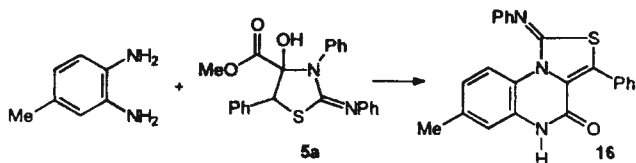


Рис. 4. Молекулярная структура тиазолохиноксалина 15а в кристалле

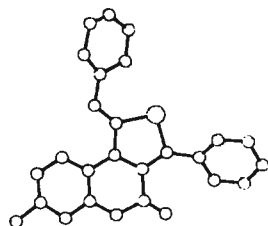
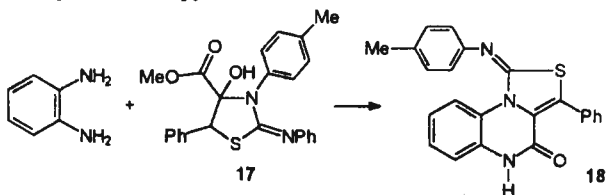


Рис. 5. Молекулярная структура тиазолохиноксалина 16 в кристалле

Региоселективность реакции сохраняется не только по отношению к *o*-ФДА-нам, но и к 4-гидрокситиазолидинам, например, в реакции 4-гидрокси-4-метоксикарбонил-2-фенилимино-5-фенил-3-(4'-толил)тиазолидина 17 с *o*-ФДА образуется только 1-толилимипроизводное тиазоло[3,4-а]хиноксалина 18, но не изомер с переставленными толильной и фенильной группами.



Анализ спектров ЯМР  $^1\text{H}$  незамещенных по бензофрагменту хиноксалинов и их трициклических производных, включая и литературные данные, позволили выявить ЯМР диагностические признаки азолааннелирования хиноксалинов. Для тиазоло[3,4-а]хиноксалинов этим признаком является дублетный сигнал ( $J = 8.25 \pm 0.62$  Гц) протона  $\text{H}^9$ , резонирующего всегда отдельно от мультиплетных сигналов других ароматических протонов в области  $9.38 \pm 0.01$  м.д.

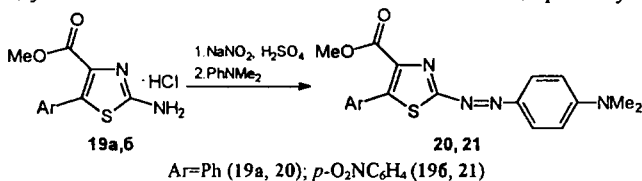
## 2.2. Тиазолсодержащие азокрасители

Как уже было сказано, реакции производных арилхлорпировиноградной кислоты с тиомочевниной приводят к малостабильным промежуточным продуктам реакции Ганча – гидрохлоридам 2-имино-4-гидрокси-5-арилтиазолидинов 3 со сложнотифир-

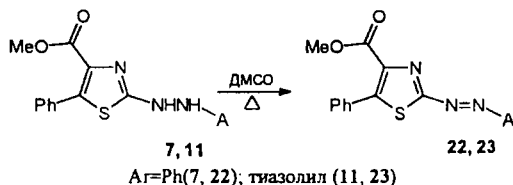
ной или амидной группами в положении 4, которые уже при кипячении в спирте дегидратируются в гидрохлориды соответствующих 2-аминотиазолов.

Наличие в молекулах типа 19а,б аминогруппы и метоксикарбонильной функции делает возможным использование их в качестве исходных для получения тиазолсодержащих азокрасителей с реакционноспособной сложнотиазольной функциональной группой, посредством которой при необходимости можно вводить различные заместители, влияющие на хромофорные свойства этих азокрасителей. В связи с этим мы реализовали два различных подхода к синтезу таких красителей.

*Первый подход* включает в себя диазотирование гидрохлоридов 2-аминотиазолов и последующее азосочетание с диметиланилином в стандартных условиях.



В основе *второго подхода* лежит окисление диметилсульфоксидом упомянутых выше 1-(4'-метоксикарбонил-5'-фенил)тиазол-2'-ил-2-фенилгидразина 7 и N,N'-бистиазолилгидразина 11.

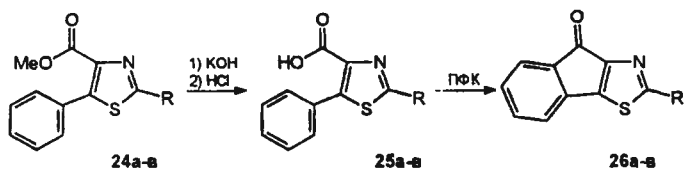


### 2.3 Внутримолекулярное *ацил-де-гидрирование* 5-фенилтиазол-4-карбоновых кислот как новый путь карбоанелирования тиазолов

Общим для всех продуктов, полученных из производных арилхлорпировиноградной кислоты и N,S-бинуклеофильных реагентов, является то, что все эти соединения кроме функциональных групп, введенных через нуклеофильные реагенты, у двух соседних атомов (в четвертом и пятом положениях в случаях образования пятичленного гетероцикла, и в пятом и шестом положениях – шестичленного) всегда содержат сложнотиазольную (или карбамоильную) и фенильную (иногда арильную) группы.

*а*-Расположение сложнотиазольной и фенильной групп соответственно является пространственно благоприятным для их химического взаимодействия. Для этого требуется активация по крайней мере одной из этих функций. Среди многочисленных вариантов реализации этого успешно могут быть использованы трансформации сложнотиазольной группы в другие функциональные заместители, имеющие значительно более электрофильный атом углерода, чем углеродный атом сложнотиазольной группы.

Обнаружено, что 5-фенилтиазолкарбоновые кислоты 25а-в, легко получаемые гидролизом из эфиров 24а-в, в условиях реакции Фриделя-Крафтса в присутствии ПФК подвергаются внутримолекулярному ароматическому электрофильному замещению по схеме *ацил-де-гидрирования* и приводят к инденоанелированным тиазолам 26а-в.



R=H(24а, 25а, 26а), Me(24б, 25б, 26б), Ph(24в, 25в, 26в)

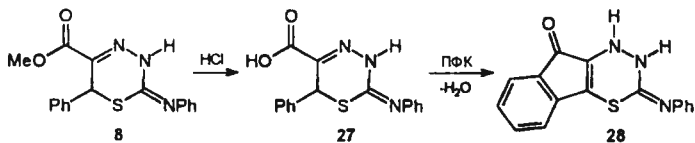
Структура соединений 26а-в подтверждена методом РСА, однако стоит привести некоторые спектральные характеристики, которые являются диагностическими, свидетельствующие о внутримолекулярном замыкании цикла с участием фенильной группы:

- исчезновение в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  мультиплетных сигналов, соответствующих по интегральной интенсивности пяти протонам фенильной группы и появление характерных для сильносвязанных четырехспиновых систем (ABCD) мультиплетных сигналов в области 7.0...7.6 м.д. от протонов бензофрагмента;

- увеличение числа сигналов углеродных атомов в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  на два по сравнению с числом сигналов в спектре исходных кислот и сильное смещение сигнала углерода карбонильной группы в сторону более слабых полей (~ 185 м.д.) по сравнению с исходными кислотами.

- исчезновение в ИК-спектрах полосы поглощения  $\nu_{\text{OH}}$  свободной (3560...3500  $\text{см}^{-1}$ ) и  $\nu_{\text{OH}}$  связанной (2700...2500  $\text{см}^{-1}$ ) групп OH карбоксила, а также смещение полос  $\nu_{\text{C=O}}$  на 10-20 $\text{см}^{-1}$  с 1690 до 1710 $\text{см}^{-1}$ .

Не только тиазолкарбоновые кислоты 25а-в, но и 1,3,4-тиадазин-5-карбоновая кислота 27, полученная при кислотном гидролизе соответствующего эфира 8, легко подвергается внутримолекулярному ароматическому электрофильному замещению, протекающему по схеме *ацил-де-гидрирования*, с образованием индено[2,3-с]-1,3,4-тиадазина 28, структура которого подтверждена выше перечисленными диагностическими признаками, наблюдаемыми в спектрах ИК и ПМР и данными элементного анализа.



#### 2.4 Внутримолекулярное *N*-алкилкарбамоил-де-гидрирование 5-фенил-тиазолилизотиоцианата-4 как новый путь гетероаннелирования тиазолов

Известно, что ароматические системы подвергаются амидированию с помощью изотиоцианатов, протекающему по схеме *N*-алкилкарбамоил-де-гидрирования. Применение этого подхода в наших системах привело к разработке нового метода гетероаннелирования тиазолов. Однако, вместо высокорекреационного изотиоцианатного

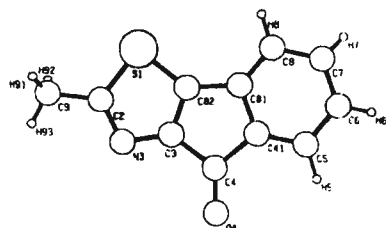
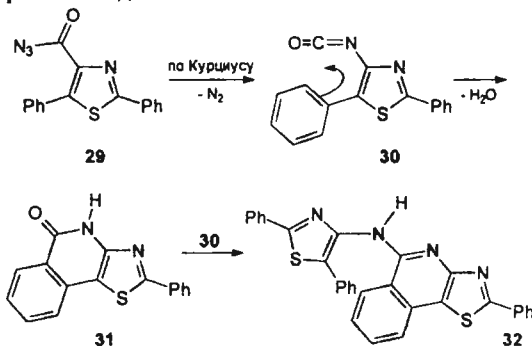


Рис. 6 Молекулярная структура 2-метил-индено[2,3-с]-1,3,4-тиадазин-4-она 26б в кристалле

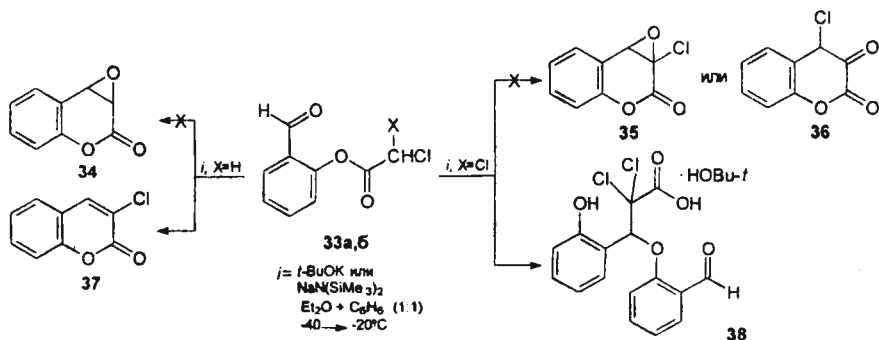
производного мы использовали соответствующий азид тиазолкарбоновой кислоты **29**, который при кипячении в дифениловом эфире в атмосфере сухого аргона претерпевает ряд превращений, включающих в себя реакцию внутримолекулярного ароматического электрофильного замещения, протекающую по схеме *N*-алкилкарбамоил-дегидрирования с промежуточным образованием 2-фенилтиазоло[4,5-с]изохинолина **31**, который в условиях реакции под действием присутствующего в системе изоцианата **30** превращается в тиазоло[4,5-с]изохинолин **32**, структура которого установлена ИК, ПМР и масс-спектральными данными.



### 3. Самоконденсация *o*-моно- и дихлорацетоксибензальдегидов

Все полученные в данной работе гетероциклические системы имеют в своем составе одно общее – конденсированный бензофрагмент, введенный либо непосредственно бинуклеофильными реагентами, либо в результате внутримолекулярного ароматического электрофильного замещения с участием фенильного кольца.

Другим подходом к синтезу гетероциклических соединений с бензофрагментами могло бы служить использование гетероциклических аналогов хлорпируватов – соединений типа **36**. Пытаясь реализовать эту идею, мы исследовали возможность проведения до сих пор не описанного внутримолекулярного варианта реакции Дарзана с *o*-дихлорацетоксибензальдегидом **33б**, а также его монохлорированным аналогом **33а**. Установлено, что в зависимости от числа атомов хлора в исходном бензальдегиде образуются не ожидаемые эпоксиды **34** и **35** или хлоркетон **36**, а хлоркумарин **37** и дихлорпроизводное пропионовой кислоты **38**, которые могут быть использованы для синтеза других конденсированных гетероциклов.



## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Проведено систематическое исследование направлений и механизмов реакций производных арилхлорпировиноградной кислоты с разнообразными N,S-нуклеофилами, выявлен синтетический потенциал образующихся в этих реакциях функционально замещенных тиазолидинов, тиазолов и 1,3,4-тиадиазинов и на их основе разработаны новые общие методы синтеза тиазол- и 1,3,4-тиадиазинсодержащих конденсированных гетероциклических систем.

2. Установлено, что взаимодействие метилового эфира и N,N'-диэтиламида арилхлорпировиноградной кислоты с N,N'-дифенилтиомочевинной и N,N'-дианилино-тиоформилгидразином протекает с образованием аномально стабильных промежуточных продуктов реакции Ганча – производных 2-иминозамещенных 4-гидрокси-3,5-дифенилтиазолидин-4-карбоновой кислоты, которые в растворе ДМСО- $D_6$  представляют собой равновесные смеси двух диастереомерных пар.

3. Реакция метилового эфира фенолхлорпировиноградной кислоты с бистиомочевинной протекает исключительно по схеме реакции Ганча с образованием производного тиазола, реакция этого же эфира с фенилтиосемикарбазидами в зависимости от положения фенильного заместителя в последнем протекает либо по схеме реакции Бозе с образованием производного 1,3,4-тиадиазина, либо по схеме реакции Ганча, которая приводит к производным тиазола.

4. Разработан новый эффективный простой метод синтеза конденсированной трициклической 4,5-дигидро-3-фенил-1-арилиминотиазоло[3,4-а]хиноксалин-4-оно-вой системы, базирующейся на неожиданной реакции 3-арил-4-гидрокси-4-метокси-карбонил-5-фенил-2-фенилиминотиазолидинов с *o*-фенилендиаминами.

5. Впервые разработаны методы синтеза индено[2,3-*d*]тиазолов и индено[2,3-*c*]1,3,4-тиадиазинов на основе реакции внутримолекулярного замещения по Фриделю-Крафтсу, протекающей под действием полифосфорной кислоты на 5-фенилтиазол-4-карбоновые и 6-фенил-1,3,4-тиадиазин-5-карбоновые кислоты по схеме *ацил-дегидрирования*, установлено, что термолит азида 5-фенил-4-тиазолкарбоновой кислоты приводит к образованию тиазоло[4,5-*c*]изохинолинов по схеме внутримолекулярного электрофильного *N-алкилкарбамоил-дегидрирования* промежуточно образующегося в результате перегруппировки Курциуса 5-фенилтиазолиллизотиоцианата.

6. Разработаны удобные методы синтеза функционализированных тиазолсодержащих азокрасителей на основе реакций диазотирования и азосочетания 2-аминотиазолов, либо окисления тиазолзамещенных гидразинов.

7. Показано, что внутримолекулярная конденсация *o*-моно- и дихлорацетоксибензальдегидов под действием оснований приводит в случае монохлорпроизводных к 3-хлоркумарину, а в случае дихлорацетоксибензальдегида – к 2,2-дихлор-3-(*o*-гидрокси-фенил)-3-(*o*-формилфеноксипропионової)кислоте, образование которых включает реакции Кневенагеля, *retro*-кляйзеновскую конденсацию и лактонизацию.

**Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих работах:**

1. Mamedov V.A., Mustakimova L.V., Valeeva V.N., Nurkhametova I.Z., Kalinin A.A., Gubaidullin A.T., Litvinov I.A., Berdnikov E.A., Levin Ya.A. Regulation of Regioselectivity in the Heterocycles Synthesis on the base of Darzens Condensation Products and Binucleophiles. // The seventh international Kyoto conference on new aspects of organic chemistry (IKCOC-7) – Kyoto –Japan – November 10-14 – 1997. – P. 358.
2. Mamedov V.A., Gazizova L.Kh., Nurkhametova I.Z., Gubaidullin A.T., Litvinov I.A., Tsuboi S., Levin Ya.A. Unexpected course of the intramolecular Darzens condensation of

- dichloroacetoxy-benzoldehyde. A novel one-step synthesis of 2,2-dichloro-3-(2-hydroxyphenyl)-3-(2-formylphenoxy) propionic acid. // Chemistry Letters. - 1998. - P. 243-244.
3. Мамедов В.А., Нурхаметова И.З., Шагидуллин Р.Р., Чернов А.В., Левин Я.А. Строение промежуточных продуктов реакции Ганча производных фенилхлорпировиноградной кислоты с N,N'-дифенилтиомочевинной. // ХГС. - 1999. - № 7. - С. 975-980.
  4. Мамедов В.А., Нурхаметова И.З., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А., Левин Я.А. Конкуренция реакций Ганча и Бозе при взаимодействии 1-тиокарбамоилтиосемикарбазида с метиловым эфиром фенилхлорпировиноградной кислоты. // ХГС. - 1999. - № 11. - С. 1554-1560.
  5. Мамедов В.А., Нурхаметова И.З., Ризванов И.Х., Ефремов Ю.Я., Левин Я.А. Производные 2-фенилимино-3,5-дифенил-4-карбокситиазолина. Синтез и масс-спектральное исследование. // ХГС. - 1999. - № 11. - С. 1561-1567.
  6. Мамедов В.А., Калинин А.А., Губайдуллин А.Т., Нурхаметова И.З., Литвинов И.А., Левин Я.А. 1-Имино-3-арил-4-оксо-4,5-дигидротиазоло[3,4-а]хиноксалины. Ретросинтетический подход. // ХГС. - 1999. - № 12. - С. 1664-1680.
  7. Нурхаметова И.З., Мамедов В.А., Левин Я.А. Аномально стабильные промежуточные продукты реакции Ганча. // XX Всероссийская конференция по химии и технологии органических соединений серы. Казань, 18-23 октября 1999 г. - С. 100.
  8. Нурхаметова И.З., Мамедов В.А., Ризванов И.Х., Левин Я.А. Конденсированные и спирогетероциклы на основе 4-метоксикарбонил-4-гидрокси-3,5-дифенил-2-фенилиминотетрагидротиазола. // Молодежная научная школа по органической химии. Екатеринбург. 2-6 мая 2000 г. - С. 148.
  9. Нурхаметова И.З., Мамедов В.А., Левин Я.А. Новый простой путь к инденотиазолам. // Первая всероссийская конференция по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста. Суздаль, 19-23 сентября 2000г. - С. 302.
  10. Mamedov V. A., Hamamoto H., Nurkhametova I.Z., Gorbunova E.A., Tsuboi S. New insight into the Darzens condensation. // The Book of 2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies. Honolulu, Hawaii, December 14-19, 2000. P. Org. 9, № 814.

Лицензия № 189 от 28.05.97 г.

Издательство "Мастер Лайн", г. Казань, ул. Б. Красная, 55, к. 003, т. (8432) 64-11-23  
Отпечатано на полиграфическом участке издательства. Тираж 120. Заказ 122