

Характеристики соединений II, III

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | | T _{пл.} °C (этанол) | Выход, % |
|------------|---|----------------------------|------|-------|-------|---------------------------------|----------|
| | | C | H | N | S | | |
| IIa | C ₁₅ H ₁₇ N ₃ OS | 59,40 | 6,90 | 15,77 | 12,33 | 127...128 | 75 |
| | | 59,29 | 6,51 | 15,96 | 12,17 | | |
| IIб | C ₁₅ H ₂₁ N ₃ OS | 61,77 | 7,29 | 14,38 | 11,08 | 130...135* | 47 |
| | | 61,82 | 7,26 | 14,42 | 11,00 | | |
| IIIa | C ₁₃ H ₁₇ N ₃ OS | 59,03 | 6,77 | 16,12 | 12,25 | 151...152 | 88 |
| | | 59,29 | 6,51 | 15,96 | 12,17 | | |
| IIIб | C ₁₅ H ₂₁ N ₃ OS | 61,55 | 7,03 | 14,71 | 10,99 | 174...177 | 75 |
| | | 61,82 | 7,26 | 14,42 | 11,00 | | |
| IIIв | C ₁₇ H ₂₅ N ₃ OS | 63,78 | 8,03 | 13,33 | 9,90 | 147...148 | 81 |
| | | 63,92 | 7,89 | 13,15 | 10,04 | | |
| IIIг | C ₁₈ H ₂₇ N ₃ OS | 65,03 | 7,99 | 12,41 | 9,46 | 172...174 | 90 |
| | | 64,83 | 8,16 | 12,40 | 9,61 | | |
| IIIд | C ₁₇ H ₂₄ BrN ₃ OS | 51,44 | 6,18 | 10,50 | 7,96 | 182...183 | 73 |
| | | 51,46 | 6,07 | 10,55 | 8,05 | | |

* При плавлении циклизуется в соединение IIIб.

что третичные хлориды I будут легко подвергаться сольволизу с образованием карбокатиона и давать, по правилу Корнблума, изотиоцианаты. Однако вследствие сильного дестабилизирующего влияния α -карбонильной группы на образование карбокатиона взаимодействие происходило по типу бимолекулярного нуклеофильного замещения с образованием тиоцианатов II. Путь через азиридион, возникающий из α -галогенамидов при действии оснований [7, 8], кажется нам маловероятным, поскольку продуктов атаки на атом C(2) азиридиона не наблюдали [9].

Тиоцианаты IIa,б можно очистить быстрой перекристаллизацией из этанола, но длительное (более 10 мин) нагревание выше 70 °C в этаноле, диоксане, толуоле приводит к их перегруппировке в изотиоцианаты, которые выделить не удастся ввиду их немедленной циклизации в соответствующие тиогидантоины IIIa,б. Тиоцианаты IIIв—д представляют собой вязкие маслообразные вещества, очень легко перегруппировывающиеся в изотиоцианаты с последующей циклизацией в тиогидантоины IIIв—д (поэтому они не были охарактеризованы) (см. экспериментальную часть). В препаративном плане перегруппировку с циклизацией (превращение II \rightarrow III) удобно проводить кипячением соединений II в ДМФА в течение 0,5...1 ч.

В ИК спектрах тиоцианатов IIa,б имеется полоса группы S—C \equiv N 2120...2135 см⁻¹ (в кристаллах) [10], отсутствующая в спектрах продуктов III; полоса карбонильной группы соединений IIa,б находится в области 1650...1655 см⁻¹, а соединений IIIa—д — 1740...1765 см⁻¹.

Данные ПМР (табл. 2) и масс-спектров (экспериментальная часть) соединений II, III хорошо согласуются с их строением. Самый интенсивный пик m/z 142 в масс-спектре соединения IIIд обусловлен разрывом тиогидантоинового кольца по связям C(2)—N(1) и C(4)—C(5).

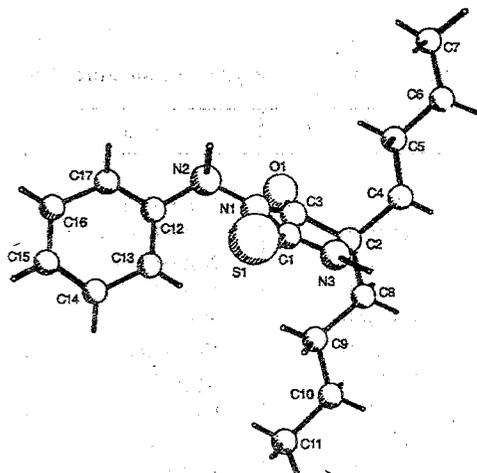
Структура тиогидантоина IIIв подтверждена также методом РСА (рисунок). Координаты атомов, длины связей и валентные углы соединения IIIв представлены соответственно в табл. 3, 4, 5, геометрические параметры очень близки найденным ранее для 2-тиогидантоина [11].

Имидазолидиновый гетероцикл IIIв плоский с точностью до 0,012 Å, в его плоскости лежит сопряженный с ним атом кислорода. Атом серы отклоняется

Спектральные характеристики соединений II, III

| Соединение | ИК спектр, ν , см^{-1} * | | | Спектр ПМР, δ , м. д. * ² | | | |
|------------|---------------------------------------|------------|---|---|--------------------------------|--|---|
| | C=O | N—H | другие полосы | β -NH (уп. с) | α -NH или NHC(S) (с) | Наром | R ² и другие протоны |
| IIa | 1650 | 3260, 3340 | 1595, 1540, 1300, 1240, 1170, 1090, 960 | * ³ | 10,20 | 6,71...7,11 (6H, м, Наром и β -NH) | 0,97 (6H, т, 2CH ₃), 1,94 (2H, к, CH ₂), 2,16 (2H, к, CH ₂) |
| IIб | 1655 | 3225, 3300 | 1600, 1560, 1420, 1245, 1130, 1105, 1100, 1070, 1020, 900 | * ³ | 10,28 | 6,33...7,23 (6H, м, Наром и β -NH) | 0,94 (6H, т, 2CH ₃), 2,29 (8H, м, 4CH ₂) |
| IIIa | 1755 | 3180, 3280 | 1595, 1520, 1485, 1335, 1230, 1160 | 6,44 | 7,59 | 6,81...7,10 (5H, м) | 0,88 (6H, т, 2CH ₃), 1,74 (4H, к, 2CH ₂) |
| IIIб | 1740 | 3240 (ш.) | 1600, 1505, 1490, 1270, 1220, 1150 | 6,26 | 7,88 | 6,52...7,20 (5H, м) | 0,90 (6H, т, 2CH ₃), 1,13...2,10 (8H, м, 4CH ₂) |
| IIIв | 1755 | 3280 (ш.) | 1620, 1540, 1505, 1310, 1290, 1260, 1230 | 5,88 | 8,43 | 6,30...6,95 (5H, м) | 0,50 (6H, т, 2CH ₃), 0,88 (8H, м, 4CH ₂), 1,52 (4H, т, 2CH ₂) |
| IIIг | 1760 | 3280 (ш.) | 1630, 1535, 1500, 1315, 1260, 1225, 1160 | 6,33 | 8,19 | 6,56 (2H, д, 2'- и 6'-H), 6,86 (2H, д, 3'- и 5'-H) | 0,86 (6H, т, 2CH ₃), 1,21 (8H, м, 4CH ₂), 1,68 (4H, т, 2CH ₂), 2,20 (3H, с, CH ₃ в Ar) |
| IIIд | 1765 | 3230 (ш.) | 1610, 1535, 1515, 1250, 1240, 1215, 1160, 1080 | 6,05 | 8,16 | 6,36 (2H, м, 2'- и 6'-H), 7,40 (2H, м, 3'- и 5'-H) | 0,62 (6H, т, 2CH ₃), 1,19 (8H, м, 4CH ₂), 1,71 (4H, т, 2CH ₂) |

* Для группы S—C_{min}N ν = 2120 (IIa), 2135 см^{-1} (IIб).*² Спектры веществ IIa,б сняты в ДМСО-D₆, остальные — в CDCl₃.*³ Сигнал перекрывается мультиплетом ароматических протонов.



Структура соединения Шв

от этой плоскости лишь на $0,06 \text{ \AA}$, что говорит о наличии π -сопряжения между этим атомом и имидазолидином. Это сказывается на длинах связей C—N и C—C гетероцикла: все они короче одинарных.

В сопряжении с плоским фенильным кольцом находится атом азота N(2), его отклонение от этой плоскости составляет $0,082 \text{ \AA}$, а от плоскости гетероцикла — $0,185 \text{ \AA}$. Оба цикла (фенильный и тиогидантоиновый) в молекуле Шв расположены почти перпендикулярно друг другу; угол между ними 87° .

Таблица 3

Координаты атомов (в долях осей элементарной ячейки) и тепловые поправки $B(\text{iso})$ и $B(\text{eq})$ в молекуле Шв

| Атом | x | y | z | $B(\text{iso})/B(\text{eq})$ |
|--------|------------|------------|-----------|------------------------------|
| S(1) | 0,1183(1) | 0,1272(1) | 0,9800(0) | 6,07(5) |
| O(1) | 0,0901(2) | -0,2119(2) | 0,7458(1) | 5,9(1) |
| N(1) | 0,1149(2) | -0,0710(2) | 0,8676(1) | 4,7(1) |
| N(2) | 0,1418(2) | -0,1498(2) | 0,9452(2) | 5,1(1) |
| N(3) | 0,0568(2) | 0,0911(2) | 0,7883(2) | 5,2(1) |
| C(1) | 0,0952(2) | 0,0516(3) | 0,8775(2) | 3,9(1) |
| C(2) | 0,0413(2) | -0,0027(2) | 0,7137(2) | 4,3(1) |
| C(3) | 0,0840(2) | -0,1107(3) | 0,7739(2) | 3,8(1) |
| C(4) | -0,0833(2) | -0,0208(3) | 0,6733(2) | 4,7(2) |
| C(5) | -0,1585(3) | -0,0529(3) | 0,7492(2) | 4,6(2) |
| C(6) | -0,2792(3) | -0,0682(4) | 0,7107(3) | 5,7(2) |
| C(7) | -0,3498(3) | -0,1062(4) | 0,7857(3) | 5,5(2) |
| C(8) | 0,1109(3) | 0,0213(3) | 0,6316(2) | 5,4(2) |
| C(9) | 0,2363(3) | 0,0341(3) | 0,6628(2) | 5,2(2) |
| C(10) | 0,3005(3) | 0,0607(4) | 0,5786(2) | 5,9(2) |
| C(11) | 0,4248(3) | 0,0696(4) | 0,6076(3) | 6,7(2) |
| C(12) | 0,2546(3) | -0,1570(3) | 0,9886(2) | 4,9(2) |
| C(13) | 0,3437(3) | -0,1287(3) | 0,9406(2) | 5,4(2) |
| C(14) | 0,4519(3) | -0,1451(4) | 0,9865(3) | 5,0(2) |
| C(15) | 0,4722(4) | -0,1886(4) | 1,0792(3) | 5,9(2) |
| C(16) | 0,3842(4) | -0,2154(4) | 1,1267(3) | 7,6(3) |
| C(17) | 0,2760(3) | -0,2004(3) | 1,0828(2) | 6,4(2) |
| H(1N2) | 0,082(2) | -0,139 | 0,998 | 6,5(3) |
| H(1N3) | 0,024(2) | 0,169 | 0,774 | 5,9(3) |

Длины связей в молекуле соединения IIIв

| Связь | d, Å | Связь | d, Å |
|-------------|----------|-------------|----------|
| S(1)—C(1) | 1,641(3) | O(1)—C(3) | 1,202(4) |
| N(1)—N(2) | 1,391(3) | N(1)—C(1) | 1,401(4) |
| N(1)—C(3) | 1,369(3) | N(2)—H(1N2) | 1,093(3) |
| N(2)—C(12) | 1,404(4) | N(3)—H(1N3) | 0,966(3) |
| N(3)—C(1) | 1,329(3) | N(3)—C(2) | 1,465(3) |
| C(2)—C(3) | 1,515(4) | C(2)—C(4) | 1,535(4) |
| C(2)—C(8) | 1,525(4) | C(4)—C(5) | 1,520(4) |
| C(5)—C(6) | 1,480(5) | C(6)—C(7) | 1,491(5) |
| C(8)—C(9) | 1,512(4) | C(9)—C(10) | 1,512(5) |
| C(10)—C(11) | 1,492(5) | C(12)—C(13) | 1,372(5) |
| C(12)—C(17) | 1,380(4) | C(13)—C(14) | 1,374(5) |
| C(14)—C(15) | 1,362(6) | C(15)—C(16) | 1,353(6) |
| C(16)—C(17) | 1,363(6) | | |

Все атомы углерода обоих бутильных заместителей находятся с точностью до 0,046 Å в одной плоскости, которая почти параллельна плоскости фенильного кольца (угол между ними равен 10°) и перпендикулярна плоскости тиогидантоинового цикла (90,4°). В кристаллах IIIа молекулы связаны между собой водородными связями типа O...N между атомом кислорода и атомом N(3) соседнего с ним гетероцикла. Расстояние O...N(3) равно 2,819(5) Å, угол при атоме водорода 157,2°.

Соединения IIIа, в не проявили биологического действия при испытании на анальгетическую, противовоспалительную и противотуберкулезную активность.

Таблица 5

Валентные углы в молекуле соединения IIIв

| Угол | ω, град. | Угол | ω, град. |
|-------------------|----------|-------------------|----------|
| N(2)—N(1)—C(1) | 124,7(2) | N(2)—N(1)—C(3) | 121,7(2) |
| C(1)—N(1)—C(3) | 112,5(2) | N(1)—N(2)—H(1N2) | 110,1(2) |
| N(1)—N(2)—C(12) | 118,1(2) | H(1N2)—N(2)—C(12) | 113,5(3) |
| H(1N3)—N(3)—C(1) | 124,3(3) | H(1N3)—N(3)—C(2) | 120,1(3) |
| C(1)—N(3)—C(2) | 114,1(2) | S(1)—C(1)—N(1) | 125,4(2) |
| S(1)—C(1)—N(3) | 128,6(2) | N(1)—C(1)—N(3) | 106,0(2) |
| N(3)—C(2)—C(3) | 100,6(2) | N(3)—C(2)—C(4) | 111,8(2) |
| N(3)—C(2)—C(8) | 111,7(2) | C(3)—C(2)—C(4) | 109,4(2) |
| C(3)—C(2)—C(8) | 111,8(2) | C(4)—C(2)—C(8) | 111,1(2) |
| O(1)—C(3)—N(1) | 126,2(3) | O(1)—C(3)—C(2) | 127,1(3) |
| N(1)—C(3)—C(2) | 106,7(2) | C(2)—C(4)—C(5) | 115,0(3) |
| C(4)—C(5)—C(6) | 115,1(3) | C(5)—C(6)—C(7) | 113,9(3) |
| C(2)—C(8)—C(9) | 115,5(3) | C(8)—C(9)—C(10) | 113,2(3) |
| C(9)—C(10)—C(11) | 113,9(3) | N(2)—C(12)—C(13) | 123,4(3) |
| N(2)—C(12)—C(17) | 117,6(3) | C(13)—C(12)—C(17) | 118,9(3) |
| C(12)—C(13)—C(14) | 119,8(3) | C(13)—C(14)—C(15) | 120,9(4) |
| C(14)—C(15)—C(16) | 119,2(4) | C(15)—C(16)—C(17) | 121,0(4) |
| C(12)—C(17)—C(16) | 120,2(3) | | |

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в суспензии вазелинового масла. Спектры ПМР записаны на спектрометре Tesla BS-587A при 80 МГц, внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры соединений Па, Ша, д получены на приборе Hitachi M-80 с прямым вводом образца в ионный источник, ионизирующее напряжение 70 эВ. Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов проводили методом ТСХ на силуфоле, система бензол—эфир (3 : 2), проявление парами йода.

Рентгеноструктурное исследование соединения Шв. Соединение Шв кристаллизуется в моноклинной сингонии: $a = 11,998(4)$, $b = 11,184(3)$, $c = 13,827(8)$ Å, $\beta = 98,08(4)$, $Z = 4$, пр. гр. $P2_1/c$, $V = 1837(1)$ Å³. Параметры ячейки и интенсивности 4424 отражений измерены на автоматическом дифрактометре Enraf Nonius CAD4 с ограниченной бесцветной пластинки (MoK α , графитовый монохроматор, $\omega/2\theta$ -сканирование, $2\theta_{\max} = 60^\circ$, без учета поглощения). Структура решена прямым методом с использованием комплекса программ SHELX и уточнена МНК в полноматричном изотропном, а затем анизотропном приближениях. Атомы водорода у атомов азота N(1) и N(3) найдены при анализе разностного синтеза Фурье, их позиционные параметры и тепловые поправки уточнены изотропно. Положение остальных атомов водорода рассчитывали геометрически и не уточняли. Окончательное значение фактора достоверности $R = 0,036$.

Фенилгидразиды α -алкил- α -тиоцианатокарбоновых кислот (Ша,б). К раствору 0,90 г (2,3 ммоль) гидразина Ia в 10 мл ацетона при 25 °С добавляют 0,19 г (2,4 ммоль) NaSCN в 3 мл воды, через 24 ч продукт отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют. Получают 0,45 г (75%) соединения Па. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): M^+ 263(38); [$M^+ - \text{HNCS}$]; $M^+ - 2\text{C}_2\text{H}_5$: 204(55); 176(8); 150(8); [$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNCO}^+$]: 134(100); [$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}_2^+$]: 108(75).

Соединение Пб получают аналогично. Его относительно небольшой выход (47%) объясняется частичным превращением в тиогидантоин Шб в процессе очистки.

3-Фениламино-5,5-диэтил-2-тиогидантоин (Ша). Кипятят 0,5 г (1,9 ммоль) тиоцианата Па в 3 мл ДМФА 0,5 ч. Реакционную смесь охлаждают, выливают на лед, выпавший осадок кристаллизуют из спирта. Получают 0,44 г (88%) продукта Ша. Масс-спектр: M^+ 263(100); 235(5); 206(35); 150(40); 134(52); 109(19).

Соединение Шб получают аналогично исходя из тиоцианата Пб.

3-Ариламино-5,5-дибутил-2-тиогидантоины (Шв—д). К раствору 5 ммоль комплекса гидразида Iv—д с фенолом в 20 мл ацетона добавляют по каплям при перемешивании 0,46 г (5,7 ммоль) NaSCN в 3 мл воды. Через 12 ч реакционную смесь выливают на 100 г льда, водный слой декантируют. Смолыстый осадок растворяют в 20 мл эфира, раствор промывают водой, сушат MgSO_4 . Остаток после отгонки эфира кипятят 0,5 ч в 4 мл ДМФА, охлаждают, выливают на лед, кристаллический продукт Ш отделяют, промывают водой и кристаллизуют из спирта.

Соединение Шд, масс-спектр: [$M^+ + 1$] 399(27), M^+ 398(6), 397(25), 340(5), 338(5), 314(13), 312(13), 214(7), 199(8), 173(5), 172(8), 171(6), 170(5), 153(20), 142(100).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boehme H., Martin F., Strahl J. // Arch. Pharm. — 1980. — Bd 313. — S. 10.
2. Lopez S. A., Trigo G. G. // Adv. Heterocycl. Chem. — 1985. — Vol. 38. — P. 177.
3. Аветисян С. А., Азарян Л. В., Кочаров С. Л. // Арм. хим. ж. — 1988. — Т. 41. — С. 548.
4. Головки Т. В., Паришин В. А., Аспина В. В., Кулешова Е. Ф., Анисимова О. С., Богданова Г. А., Граник В. Г. // Хим.-фарм. ж. — 1990. — Т. 24, N 4. — С. 32.
5. Бердинский И. С., Глушков В. А. // ЖОрХ. — 1984. — Т. 20. — С. 2149.
6. Colin J. L., Loubinoux B. // Synthesis. — 1983. — N 7. — P. 568.
7. Hoffman R. V., Nayyar N. K., Chen W. // J. Org. Chem. — 1993. — Vol. 58. — P. 2355.
8. Moran F. // J. Amer. Chem. Soc. — 1993. — Vol. 115. — P. 6557.
9. Hoffman R. V., Nayyar N. K., Chen W. // J. Org. Chem. — 1995. — Vol. 60. — P. 4121.
10. Беллами Л. // Новые данные по ИК спектрам сложных молекул / Под ред Пентина Ю. А. — М.: Мир, 1971. — С. 63.
11. Walker L. A., Folting K., Merritt L. // Acta crystallogr. — 1969. — Bd 25. — S. 88.