

В. И. Келарев, М. А. Силин, И. Г. Котова,
К. И. Кобраков^а, И. И. Рыбина^а, В. К. Королев^а

СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ 3-АМИНОТИАЗОЛИДИН-4-ОНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ГЕТАРИЛЬНЫЕ ФРАГМЕНТЫ

Конденсацией N-(3,5-дихлорпиридил-2)- и N-(бензотиазолил-2-тиоацетил)гидразонов карбонильных соединений с тиогликолевой кислотой синтезированы 3-(3,5-дихлорпиридил-2)амино- и 3-[N-(бензотиазолил-2-тиоацетил)амино]-2-R¹-2-R²-тиазолидин-4-оны. Взаимодействием 1-(бензотиазолил-2-тиоацетил)-4-R-тиосемикарбазидов с хлоруксусной кислотой в присутствии ацетата натрия получены 2-[N-(бензотиазолил-2-тиоацетил)гидразон]-3-R-тиазолидин-4-оны. Установлено, что N-(бензотиазолил-2-тиоацетил)гидразоны в твердом состоянии и в растворах существуют в виде равновесной смеси *EZ*- и *EE*-изомеров, вследствие заторможенного вращения вокруг амидной связи N-CO.

Ключевые слова: N-ацилгидразоны, 1-ацилтиосемикарбазиды, бензотиазол, гидразоны, дихлорпиридины, тиогликолевая кислота, тиазолидин-4-он, конденсация.

Гетарилзамещенные тиазолидин-4-оны, например, содержащие фрагменты Δ^2 -имидазолина [1], тиазола [2, 3], бензимидазола [4], акридина [5], хиначолин-4(3H)-она [6], *сим*-триазина [7], проявляют высокую антибактериальную, противомикробную и противоопухолевую активность, а также оказывают влияние на ЦНС.

В настоящей работе сообщается о получении N-замещенных 3-амино-тиазолидин-4-онов, содержащих 3,5-дихлорпиридильный или бензотиазолильный фрагменты. Производные тиазолидин-4-она с бензотиазолильными заместителями мало изучены и представлены в литературе единичными примерами [8]. Сведения о синтезе тиазолидин-4-онов, имеющих дихлорпиридильные заместители, до настоящего времени отсутствуют.

Удобными синтонами для получения производных тиазолидина являются соединения с группировками C=N – азометины [1, 3, 4, 6, 7, 9, 10], гидразоны [5, 11], N-ацилгидразоны [12] и тиосемикарбазоны [13]. В данной работе в качестве исходных веществ были использованы продукты конденсации N-(3,5-дихлорпиридил-2)гидразина (1) и гидразида бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты (2) с различными карбонильными соединениями – N-(3,5-дихлорпиридил-2)гидразоны **3a–g** и N-(бензотиазолил-2-тиоацетил)гидразоны **4a–f** (табл. 1).

В результате взаимодействия гидразонов **3a–g** и N-ацилгидразонов **4a–f** с тиогликолевой кислотой образуются, соответственно, 2-R¹-2-R²-3-(3,5-дихлорпиридил-2-амино)- **5a–g** и 2-R¹-2-R²-3-[N-(бензотиазолил-2-тиоацетил)амино]тиазолидин-4-оны **6a–f**. Лучшие выходы соединений **5a–g** и **6a–f** (табл. 2) достигнуты при кипячении реагентов в бензоле или диоксане

Характеристики гидразина 1, N-(3,5-дихлорпиридил-2)гидразонов 3а-г и N-(бензотиазолил-2-тиоацетил)гидразонов 4а-ф

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено %				Т. пл., °С*	R** _f	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д. (J, Гц)***	Выход, %
		С	Н	Н	С				
1	C ₅ H ₅ Cl ₂ N ₃	<u>33.81</u> 33.73	<u>2.85</u> 2.83	<u>23.57</u> 23.60		180-182	0.32 (в)	6.38 (1H, ш. с, NH); 6.58 (2H, ш. с, NH ₂); 7.38 (1H, д, J ₄₆ = 2.3, 4-Н пиридина); 7.88 (1H, д, J ₄₆ = 2.3, 6-Н пиридина)	90
3а	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ N ₃	<u>54.03</u> 54.13	<u>3.45</u> 3.38	<u>15.84</u> 15.79		171-172	0.52 (а)	7.70-7.74 (5H, м, Ph); 7.78 (1H, д, J ₄₆ = 2.5, 4-Н пиридина); 8.12 (1H, с, СН=N); 8.20 (1H, д, J ₄₆ = 2.5, 6-Н пиридина); 10.37 (1H, уш. с, NH)	84
3б	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ N ₃ O	<u>51.05</u> 51.09	<u>3.22</u> 3.19	<u>15.02</u> 14.89		162-164	0.44 (а)	6.80-7.02 (2H, м, Н аром.); 7.20-7.28 (2H, м, Н аром.); 7.76 (1H, д, J ₄₆ = 2.4, 4-Н пиридина); 8.20 (1H, д, J ₄₆ = 2.4, 6-Н пиридина); 8.48 (1H, с, СН=N); 10.37 (1H, уш. с, NH); 11.76 (1H, с, HO)	70
3с	C ₁₃ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O	<u>52.61</u> 52.72	<u>3.68</u> 3.74	<u>14.10</u> 14.19		142-143	0.62 (а)	3.82 (3H, с, MeO); 6.90 (2H, д, J = 8.0, Н аром.); 7.55 (1H, д, J ₄₆ = 2.4, 4-Н пиридина); 7.69 (2H, д, J = 8.0, Н аром.); 7.98 (1H, с, СН=N); 8.20 (1H, д, J ₄₆ = 2.4, 6-Н пиридина); 8.45 (1H, уш. с, NH)	96
3д	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ N ₄	<u>54.05</u> 54.37	<u>4.58</u> 4.53	<u>18.10</u> 18.12		160-161	0.81 (б)	3.00 (6H, с, Me ₂ N); 6.75 (2H, д, J = 8.5, Н аром.); 7.58 (2H, д, J = 8.5, Н аром.); 7.73 (1H, д, J ₄₆ = 2.4, 4-Н пиридина); 8.12 (1H, д, J ₄₆ = 2.4, 6-Н пиридина); 8.21 (1H, с, СН=N); 9.48 (1H, уш. с, NH)	66
3е	C ₁₂ H ₈ Cl ₂ N ₄ O ₂	<u>46.17</u> 46.30	<u>2.44</u> 2.57	<u>18.11</u> 18.00		185-186	0.74 (б)	7.86 (1H, д, J ₄₆ = 2.4, 4-Н пиридина); 7.98 (2H, д, J = 8.0, Н аром.); 8.23 (1H, д, J ₄₆ = 2.4, 6-Н пиридина); 8.28 (2H, д, J = 8.0, Н аром.); 8.44 (1H, с, СН=N); 10.23 (1H, уш. с, NH)	75
3ф	C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O	<u>61.08</u> 60.91	<u>6.22</u> 6.34	<u>10.78</u> 10.66		225-226	0.52 (с)	1.52 (18H, уш. с, 2 t-Bu); 5.25 (1H, с, HO); 6.77 (1H, с, СН=N); 7.12 (2H, с, Н аром.); 7.52 (1H, д, J ₄₆ = 2.7, 4-Н пиридина); 7.88 (1H, д, J ₄₆ = 2.7, 6-Н пиридина); 8.38 (1H, ш. с, NH)	75

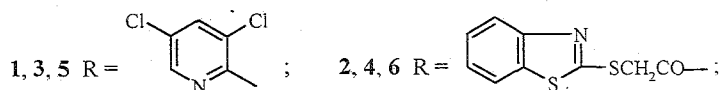
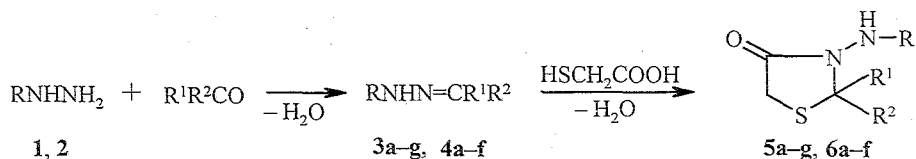
3g	C ₁₆ H ₂₅ Cl ₂ N ₃	<u>58.03</u> 58.18	<u>7.65</u> 7.57	<u>12.56</u> 12.73		48–49.5	0.42 (a)	1.14 (6H, т, 2Me); 1.28–1.56 (12H, м, CH ₂); 3.22 (4H, т, 2CH ₂ C=); 7.80 (1H д, J ₄₆ = 2.5, 4-Н пиридина); 8.10 (1H, д, J ₄₆ = 2.5, 6-Н пиридина); 9.34 (1H, ш. с, NH)	83
4a	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ OS ₂	<u>53.37</u> 53.24	<u>5.04</u> 5.12	<u>14.19</u> 14.33	<u>21.62</u> 21.84	142–143	0.37 (a)	0.98 (6H, д, J _{Me-CH} = 5.7, 2Me); 2.22 (1H, м, CH); 4.07 и 4.22 (2H, с, CH ₂ CO, EZ'- и EE'-конформеры); 6.65 и 6.80 (1H, с, CH=N, EZ'- и EE'-конформеры); 7.84 (4H, м, Н аром.); 10.22 и 10.33 (1H, ш. с, NH, EZ'- и EE'-конформеры); EE':EZ' = 70:30	80
4b	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ OS ₂	<u>58.61</u> 58.72	<u>4.05</u> 3.97	<u>12.96</u> 12.84	<u>19.34</u> 19.57	158–159	0.64 (a)	4.15 и 4.34 (2H, с, CH ₂ CO, EZ'- и EE'-конформеры), 6.92–7.04 (5H, м, Ph), 7.38 и 7.92 (1H, с, CH=N, EZ'- и EE'-конформеры), 7.70–7.76 (4H, м, Н аром.), 10.38 и 10.74 (1H, ш. с, NH, EZ'- и EE'-конформеры); EE':EZ' = 74:26	74
4c	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₂ S ₂	<u>63.42</u> 63.30	<u>6.28</u> 6.37	<u>9.09</u> 9.23	<u>13.92</u> 14.06	206–207	0.70 (a)	1.58 (18H, с, 2 t-Bu); 4.08 и 4.22 (2H, с, CH ₂ CO, EZ' и EE'-конформеры); 5.24 (1H, с, HO); 7.10 (2H, с, Н аром.); 7.48–7.57 (4H, м, Н аром.); 7.74 и 7.84 (1H, с, CH=N, EZ'- и EE'-конформеры); 10.84 и 11.08 (1H, ш. с, NH, EZ'- и EE'-конформеры); EE':EZ' = 80:20	87
4d	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₄ S ₂	<u>46.29</u> 46.41	<u>2.87</u> 2.76	<u>15.62</u> 15.47	<u>17.45</u> 17.68	183–184.5 (разл.)	0.56 (b)	3.92 и 4.32 (2H, с, CH ₂ CO, EZ'- и EE'-конформеры); 6.70 (1H, д, J ₃₄ = 3.4, 4-Н фурана); 7.40 (1H, д, J ₃₄ = 3.4, 3-Н фурана); 7.65–7.70 (4H, м, Н аром.); 7.90 и 8.04 (1H, с, CH=N, EZ'- и EE'-конформеры); 10.04 и 10.33 (1H, уш. с, NH, EZ'- и EE'-конформеры); EE':EZ' = 70:30	74
4e	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ OS ₂	<u>58.88</u> 59.01	<u>3.91</u> 3.82	<u>15.21</u> 15.30	<u>17.60</u> 17.48	250–251	0.30 (a)	3.81 и 4.10 (2H, с, CH ₂ CO, EZ'- и EE'-конформеры); 7.40 (1H, д, J = 2.5, 2-Н индола); 7.52–7.75 (8H, м, Н аром.); 7.94 и 8.08 (1H, с, CH=N, EE'- и EZ'-конформеры); 8.38 (1H, ш. с, NH индола); 9.84 и 10.10 (1H, уш. с, NH, EZ'- и EE'-конформеры); EE':EZ' = 75:25	77
4f	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ OS ₂	<u>51.50</u> 51.61	<u>4.73</u> 4.66	<u>14.92</u> 15.05	<u>23.11</u> 22.94	137–138.5	0.82 (a)	1.78 и 1.83 (6H, с, 2Me, EZ'- и EE'-конформеры); 4.16 и 4.42 (2H, с, CH ₂ CO, EZ'- и EE'-конформеры); 7.64–7.72 (4H, м, Н аром.), 10.04 и 10.12 (1H, ш. с, NH, EZ'- и EE'-конформеры); EE':EZ' = 63:37	75

* Соединения перекристаллизованы: **1** – из этанола; **3a,d** – из бензола; **3b,c,e** – из пропанола-1; **3f,g** – из смеси гексан–толуол; **4:1**; **4a** – из смеси пропанол-2–вода, 1:1.5; **4b,c** – из смеси диоксан–вода, 2:1; **4d** – из смеси этанол–вода, 1:1; **4e** – из смеси ДМФА–вода, 5:1; **4f** – из смеси бензол–гексан, 2:1.

** В скобках указана система растворителей.

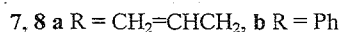
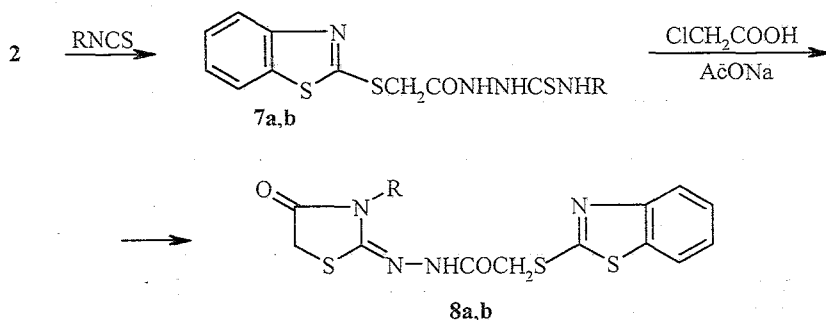
*** Спектры соединений **3a,b,d,e** записаны в ацетоне-d₆; соединений **3c,g** – в CDCl₃; соединений **3f** и **4a–f** – в DMCO-d₆.

в течение 10–12 ч при молярном соотношении гидразон **3a–g** (или N-ацилгидразон **4a–f**) – тиогликолевая кислота, равном 1:2 – 1:2.5, в присутствии 3–5% мас. хлорида цинка. Отметим, что при проведении конденсации N-ацилгидразонов **4a,b,f** с тиогликолевой кислотой в отсутствие $ZnCl_2$ выход тиазолидин-4-онов не превышал 40–45% даже после кипячения в течение 36–40 ч. При использовании более высококипящих растворителей (ксилол, ДМФА, *o*-дихлорбензол) происходит значительное осмоление реакционных смесей, в результате выход целевых соединений снижается.



- 3, 5 a–f** $R^2 = H$, **g** $R^2 = C_5H_{11}$; **a** $R^1 = Ph$, **b** $R^1 = 2-HOC_6H_4$, **c** $R^1 = 4-MeOC_6H_4$,
d $R^1 = 4-Me_2NC_6H_4$, **e** $R^1 = 4-O_2NC_6H_4$, **f** $R^1 = 4-HO-3,5-(t-Bu)_2C_6H_2$, **g** $R^1 = C_5H_{11}$;
4, 6 a–e $R^2 = H$, **f** $R^2 = Me$; **a** $R^1 = i-Pr$, **b** $R^1 = Ph$, **c** $R^1 = 4-HO-3,5-(t-Bu)_2C_6H_2$,
d $R^1 = 5\text{-нитрофурил-2}$, **e** $R^1 = \text{индолил-3}$, **f** $R^1 = Me$

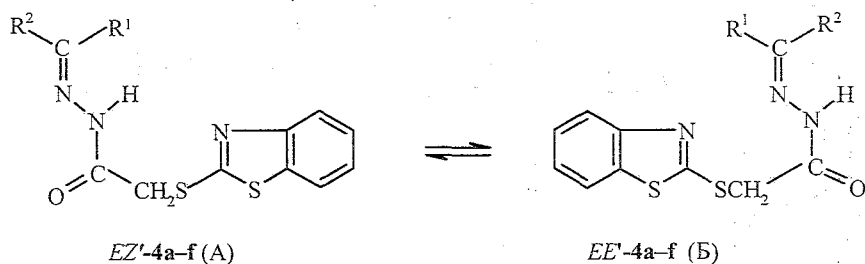
Взаимодействие гидразида **2** с изотиоцианатами приводит к 1-(бензотиазолил-2-тиоацетил)-4-R-тиосемикарбазидам **7a,b**, при кипячении которых с хлоруксусной кислотой и ацетатом натрия (молярное соотношение 1:1:3) в абсолютном этаноле с выходами 64–68% образуются 2-[N-(бензотиазолил-2-тиоацетил)гидразино]-3-R-тиазолидин-4-оны **8a,b**.



В ИК спектрах соединений **3a–g** наблюдаются интенсивные полосы поглощения в области $1625\text{--}1615\text{ см}^{-1}$, характерные для валентных колебаний группы $C=N$ в гидразонах [14]. В спектрах N-ацилгидразонов **4a–f** полосы поглощения этой группировки смещены в высокочастотную область и проявляются при $1650\text{--}1630\text{ см}^{-1}$ [15].

Известно [11, 15–17], что N-ацилгидразоны могут существовать в виде четырех стереоизомерных форм за счет геометрической изомерии относительно связи C=N (*E*- и *Z*-изомеры) и поворотной (конформационной) изомерии за счет заторможенного амидного вращения вокруг связи C–N ацильного фрагмента (*E'*- и *Z'*-изомеры).

Установлено, что N-(бензотиазолил-2-тиоацетил)гидразоны **4a–f** в твердом состоянии и в растворах существуют в виде равновесной смеси двух конформационных форм более стабильного *E*-изомера – *EZ'*-изомеров (А) и *EE'*-изомеров (Б), обусловленных заторможенным вращением вокруг амидной связи N–CO.



В ИК спектрах N-ацилгидразонов **4a–f** (твердая фаза и растворы) валентным колебаниям группы C=O отвечают дублетные полосы поглощения в области 1695–1655 см⁻¹ (табл. 3). В растворителях различной полярности отсутствуют ассоциаты с межмолекулярной водородной связью типа C=O...H–N, так как вид спектра не меняется с разбавлением. Дублет $\nu_{C=O}$ в твердом образце (вазелиновое масло) и практически одинаковая разность частот его компонентов в CHBr₃, CH₂Cl₂ и диоксане свидетельствуют о том, что за расщепление данной полосы ответственна не ассоциация с растворителем. Таким образом, дублетная полоса $\nu_{C=O}$ обусловлена присутствием двух поворотных изомеров – *EZ'*- и *EE'*-изомера. Об этом же свидетельствует наличие двух полос поглощения в области валентных колебаний NH, например, для соединения **4a** – 3350 и 3325 (CHBr₃), 3362 и 3320 (CH₂Cl₂), для соединения **4b** – 3365 и 3320 (CHBr₃), для соединения **4f** – 3355 и 3315 см⁻¹ (CH₂Cl₂).

Интенсивность компонентов дублета $\nu_{C=O}$ в зависимости от температуры (20–120 °C) изменяется незначительно, но достаточно, чтобы не приписать низкочастотный компонент ассоциированной группе C=O. Увеличение интенсивности высокочастотного компонента $\nu_{C=O}$ в более полярном растворителе (CHBr₃ → CH₂Cl₂ → диоксан → MeCN) позволяет отнести в спектре N-ацилгидразона **4b** поглощение в диоксане при 1690 см⁻¹ к группе C=O более полярного *EZ'*-изомера, а при 1675 см⁻¹ – к группе C=O менее полярного *EE'*-изомера [18, 19].

В пользу предположения о существовании N-ацилгидразонов **4a–f** в растворах в виде смеси двух стереоизомеров свидетельствует также удвоение сигналов протонов групп NH и CH₂CO в спектрах ЯМР ¹H всех соединений (табл. 1) и протона группы CH=N в спектрах N-ацилгидразонов альдегидов **4a–e**, которые при регистрации спектров в растворе DMSO-d₆ коалесцируют при нагревании до 120 °C.

Характеристики синтезированных тиазолидин-4-онов 5a-g, 6a-f и 8a,b

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено %				Т. пл., °С*	R**f	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д. (J, Гц)***				Выход, %
		C	H	N	S			2-H (1H, c)	5-CH ₂ , д	NH (1H, ш. с.)	Другие протоны	
5a	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	<u>51.38</u> 51.53	<u>3.44</u> 3.37	<u>8.71</u> 8.59	<u>9.94</u> 9.82	127-128	0.67 (b)	3.38	3.95, 4.34 (J _{AB} = 17.0)	8.52	7.28-7.36 (5H, м, Ph); 7.64 (1H, д, J ₄₆ = 2.5, 4-Н пиридина); 8.08 (1H, д, J ₄₆ = 2.5, 6-Н пиридина)	64
5b	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	<u>49.03</u> 49.12	<u>3.31</u> 3.22	<u>8.05</u> 8.19	<u>9.50</u> 9.36	153-154.5	0.56 (a)	3.46	4.05, 4.40 (J _{AB} = 18.5)	8.84	6.94-7.18 (4H, м, Н аром.); 7.72 (1H, д, J ₄₆ = 2.4, 4-Н пиридина); 8.01 (1H, д, J ₄₆ = 2.4, 6-Н пиридина); 8.36 (1H, с, HO)	68
5c	C ₁₅ H ₁₃ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	<u>50.34</u> 50.56	<u>3.52</u> 3.65	<u>7.98</u> 7.86	<u>9.15</u> 8.99	165-166	0.60 (c)	3.34	3.92, 4.28 (J _{AB} = 16.5)	8.74	3.66 (3H, с, MeO); 6.97 (2H, д, J = 7.6, Н аром.); 7.46 (2H, д, J = 7.6, Н аром.); 7.80 (1H, д, J ₄₆ = 2.3, 4-Н пиридина); 8.14 (1H, д, J ₄₆ = 2.3, 6-Н пиридина)	73
5d	C ₁₆ H ₁₆ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	<u>51.94</u> 52.03	<u>4.27</u> 4.34	<u>11.54</u> 11.38	<u>8.81</u> 8.67	123-124	0.55 (b)	3.50	4.02, 4.36 (J _{AB} = 17.5)	8.80	3.25 (6H, с, Me ₂ N); 6.78 (2H, д, J = 8.2, Н аром.); 7.28 (2H, с, J = 8.2, Н аром.); 7.69 (1H, д, J ₄₆ = 2.6, 4-Н пиридина); 8.21 (1H, д, J ₄₆ = 2.6, 6-Н пиридина)	75
5e	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	<u>45.16</u> 45.28	<u>2.60</u> 2.69	<u>11.18</u> 11.32	<u>8.81</u> 8.63	169-170	0.56 (a)	3.60	3.92, 4.42 (J _{AB} = 18.0)	8.87	7.38 (2H, д, J = 6.7, Н аром.); 7.67 (1H, д, J ₄₆ = 2.5, 4-Н пиридина); 7.80 (2H, д, J = 6.7, Н аром.); 8.10 (1H, д, J ₄₆ = 2.5, 6-Н пиридина)	60
5f	C ₂₂ H ₂₇ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	<u>58.28</u> 58.15	<u>6.05</u> 6.14	<u>6.29</u> 6.17	<u>7.17</u> 7.05	185-186	0.70 (c)	3.42	4.10, 4.35 (J _{AB} = 16.7)	8.94	1.58 (18H, с, 2 t-Bu); 5.18 (1H, с, HO); 7.08 (2H, с, Н аром.); 7.60 (1H, д, J ₄₆ = 2.7, 4-Н пиридина); 7.88 (1H, д, J ₄₆ = 2.7, 6-Н пиридина)	58
5g	C ₁₈ H ₂₇ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	<u>55.25</u> 55.38	<u>7.07</u> 6.92	<u>7.34</u> 7.18	<u>8.06</u> 8.20	88-90	0.61 (b)	—	3.98, 4.37 (J _{AB} = 17.4)	8.85	1.18 (6H, т, 2Me); 1.33-1.52 (12H, м, CH ₂); 3.40 (4H, т, 2CH ₂); 7.67 (1H, д, J ₄₆ = 2.6, 4-Н пиридина); 7.92 (1H, д, J ₄₆ = 2.6, 6-Н пиридина)	51

6a	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₃	<u>48.87</u> 49.05	<u>4.72</u> 4.63	<u>11.27</u> 11.44	<u>26.27</u> 26.15	108–109.5	0.72 (a)	3.32	3.92, 4.30 (J _{AB} = 17.2)	9.82	1.12 (6H, д, J = 8.6, Me ₂ CH); 2.14 (1H, м, Me ₂ CH); 3.70 (2H, с, CH ₂ CO); 7.72–7.90 (4H, м, H аром.)	64
6b	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₃	<u>53.72</u> 53.86	<u>3.62</u> 3.74	<u>10.70</u> 10.47	<u>24.11</u> 23.94	137–138.5	0.60 (a)	3.42	4.08, 4.24 (J _{AB} = 18.5)	10.34	3.88 (2H, с, CH ₂ CO); 6.82–7.05 (5H, м, Ph); 7.58–7.70 (4H, м, H аром.)	60
6c	C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₃ S ₃	<u>59.14</u> 58.98	<u>5.72</u> 5.86	<u>8.17</u> 7.94	<u>18.04</u> 18.15	161–162.5	0.67 (a)	3.54	4.05, 4.48 (J _{AB} = 18.0)	10.10	1.44 (18H, с, 2 <i>t</i> -Bu); 3.90 (2H, с, CH ₂ CO); 5.24 (1H, с, HO); 7.24 (2H, с, H аром.); 7.80–7.88 (4H, м, H аром.)	68
6d	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₅ S ₃	<u>43.88</u> 44.04	<u>2.64</u> 2.75	<u>12.97</u> 12.84	<u>22.18</u> 22.02	188–189.5	0.51 (b)	3.38	3.97, 4.28 (J _{AB} = 16.7)	10.62	3.85 (2H, с, CH ₂ CO); 6.54 (1H, д, J ₃₄ = 3.8, 3-Н фурана); 7.32 (1H, д, J ₃₄ = 3.8, 4-Н фурана); 7.88–7.96 (4H, м, H аром.)	70
6e	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₃	<u>54.71</u> 54.54	<u>3.52</u> 3.64	<u>12.90</u> 12.73	<u>21.64</u> 21.82	175–177	0.33 (c)	3.50	4.05, 4.30 (J _{AB} = 17.3)	10.18	3.76 (2H, с, CH ₂ CO); 7.18–7.24 (2H, м, H аром.); 7.32 (1H, д, J = 4.0, 2-Н индола); 7.46–7.52 (4H, м, H аром.); 7.67–7.72 (4H, м, H аром.); 8.36 (1H, ш. с., NH индола)	62
6f	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₃	<u>47.67</u> 47.59	<u>4.17</u> 4.25	<u>12.07</u> 11.90	<u>27.33</u> 27.20	98–99	0.85 (a)	—	3.96, 4.28 (J _{AB} = 16.5)	10.50	1.25 (3H, с, 2-Me); 1.34 (3H, с, 2-Me); 3.74 (2H, с, CH ₂ CO); 7.56–7.62 (4H, м, H аром.)	58
8a	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂ S ₃	<u>47.51</u> 47.62	<u>3.77</u> 3.70	<u>14.95</u> 14.81	<u>25.26</u> 25.40	164–165 (с разл.)	0.52 (c)	—	3.92, 4.32 (J _{AB} = 17.2)	10.28	3.74 (2H, с, CH ₂ CO); 4.08 (2H, д, CH ₂ N); 5.06 (1H, д, J = 3.5, CH ₂ =C); 5.20 (1H, д, J = 3.5, CH ₂ =C); 5.56 (1H, м, =CH-); 7.66–7.72 (4H, м, H аром.)	64
8b	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂ S ₃	<u>52.24</u> 52.17	<u>3.44</u> 3.38	<u>13.36</u> 13.53	<u>23.31</u> 23.19	185–186	0.44 (c)	—	3.96, 4.26 (J _{AB} = 16.5)	10.22	3.82 (2H, с, CH ₂ CO); 6.88–6.95 (5H, м, Ph); 7.58–7.67 (4H, м, H аром.)	68

* Соединения перекристаллизованы: **5a** – из смеси этанол–вода, 2:1, **5b**, **6f** – из смеси бензол–гексан, 1:1, **5c** – из смеси метилцеллозольв–вода, 2:1, **5d**, **g** – из смеси бензол–гексан, 1:3, **5e** – из смеси хлороформ–гексан, 3:1, **5f** – из смеси бензол–гексан, 1:1.5; **6a**, **c** – из смеси бензол–гексан, 5:1; **6b** – из смеси этанол – вода, 1:1, **6d**, **e**, **8a**, **b** – из смеси ДМФА–вода, 2:1.

** В скобках указана система растворителей.

*** Спектры соединений **5a–f**, **6a–e** и **8a**, **b** записаны в ДМСО-d₆, соединений **5g**, **6f** – в CDCl₃.

Согласно данным [16, 20] химический сдвиг сигналов протонов групп NH и CH₂CO для *EZ'*-изомеров лежит в более сильном, а сигнал протона группы CH=N – в более слабом поле по сравнению с аналогичными сигналами для *EE'*-изомеров. Количественная оценка конформационных изомеров была проведена сравнением интегральных интенсивностей сигналов протонов групп CH=N и CH₂CO. Полученные данные указывают на то, что увеличение полярности растворителя приводит к увеличению доли более полярного *EZ'*-конформера. Например, для N-ацилгидразона **4a** в хлороформе соотношение *EZ'*:*EE'* = 63:37, а в ДМСО – 70:30, для N-ацилгидразона **4f** – 54:46 и 65:35 соответственно.

В ИК спектрах тиазолидин-4-онов **5a-g**, **6a-f** и **8a,b** наблюдаются полосы поглощения переменной интенсивности, относящиеся к колебаниям тиазолидинового цикла [21, 22]: 1470–1450, 1445–1425 (ножничные колебания CH₂), 1290–1280, 1085–1070 (ν кольца), 1180–1165 и 1010–995 см⁻¹. Интенсивные максимумы поглощения в области 1755–1735 см⁻¹ характерны для колебаний карбонильной группы в тиазолидинонах [10, 12, 21, 22], а в области 1670–1655 см⁻¹ в спектрах соединений **6a-f** – для колебаний типа "амид I" N-ацетильной группировки [14]. В спектрах тиазолидин-4-онов **8a,b** наблюдаются также интенсивные полосы поглощения при 1630–1625 см⁻¹, относящиеся к валентным колебаниям группы C=N гидразонного фрагмента [14].

В спектрах ЯМР ¹H тиазолидин-4-онов **5a-g**, **6a-f** и **8a,b** (табл. 2) сигналы метиленовых протонов в положении 5 представляют типичную АВ-систему из двух несимметричных дублетов при 3.92–4.12 и 4.24–4.48 м. д. с $J_{AB} = 16.5–18.5$ Гц [14]. В случае 2-замещенных тиазолидин-4-онов **5a-f** и **6a-e** (R² = H) протону 2-Н отвечают синглетные сигналы в области 3.32–3.58 м. д. В спектре соединения **6f** сигналы протонов метильных групп наблюдаются в виде двух синглетов при 1.25 и 1.34 м. д., что характерно для *гем*-диметильных группировок в циклических системах [14, 21, 23].

В спектрах гидразонов **3a-g** и тиазолидин-4-онов **5a-g** сигналы протонов 3,5-дихлорпиридильного фрагмента представлены в виде дублетов при 7.52–7.86 (4-Н) и 7.88–8.23 м. д. (6-Н) с $J_{46} = 2.4–2.7$ Гц. Протонам бензотиазольных фрагментов в спектрах соединений **4a-f**, **6a-f** и **8a,b** отвечают мультиплетные сигналы при 7.44–7.84 м. д.

Таблица 3

ИК спектры N-(бензотиазолил-2-тиоацетил)гидразонов **4a-f**

Соединение	ν _{C=O} [*] , см ⁻¹			
	в вазелиновом масле	в CHBr ₃	в CH ₂ Cl ₂	в диоксане
4a	1652, 1664	1668, 1688	1678, 1695	1679, 1700
4b	1645, 1660	1665, 1668	1675, 1695	1678, 1695
4c	1642, 1652	1658, 1680	1670, 1690	1672, 1692
4d	1640, 1655	1665, 1682	1675, 1692	1678, 1702
4e	1650, 1664	1665, 1685	1678, 1697	1684, 1705
4f	1645, 1657	1662, 1681	1674, 1694	1682, 1702

* Концентрация растворов 5 ммоль/л.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Bruker IFS-48 в таблетках КВг. в виде суспензии в вазелиновом масле или в растворителе (CH_2Cl_2 , CHBr_3 , диоксан). Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker WP-250 (250 МГц) для 10–15% растворов. внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений вели с помощью ТСХ на пластинках с закрепленным слоем Al_2O_3 Merck LU-074 в системах растворителей хлороформ–метанол, 30:1 (а); хлороформ–метанол, 40:1 (б) и бензол–метанол, 20:1 (с); проявление парами иода.

Исходный гидразид бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты (2) получен по известной методике [24].

N-(3,5-Дихлорпиридил-2)гидразин (1). Смесь 2.45 г (13.4 ммоль) 2,3,5-трихлорпиридина, 2.6 мл (46.9 ммоль) 30% $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и 1 мл пропанола кипятят при перемешивании 4 ч, охлаждают до 20 °С и добавляют при перемешивании раствор 0.53 г (13.4 ммоль) NaOH в 10 мл воды. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при 20 °С, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат при 80 °С (табл. 1).

N-(3,5-Дихлорпиридил-2-ил)гидразоны карбонильных соединений (3а–г). Смесь 0.89 г (5.0 ммоль) пиридилгидразина 1 и 5.25 ммоль соответствующего альдегида или кетона в 10 мл пропанола кипятят при перемешивании до исчезновения исходного гидразина (контроль при помощи ТСХ; 30–45 мин при получении гидразонов 3а–е; 3–3 ч 30 мин при получении гидразонов 3ф, г) и охлаждают до 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из подходящего растворителя (табл. 1).

N-(Бензотиазолил-2-тиоацетил)гидразоны карбонильных соединений (4а–ф). Смесь 2.39 г (10 ммоль) гидразида 2, 10 ммоль соответствующего альдегида или кетона и 0.5 мл уксусной кислоты в 40 мл диоксана кипятят при перемешивании 3 ч 30 мин, охлаждают до 20 °С, выливают в 150 мл ледяной воды и выдерживают 3 ч при 5 °С. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из подходящего растворителя (табл. 1).

2-R¹-2-R²-3-(3,5-Дихлорпиридил-2-амино)- (5а–г) и 2-R¹-2-R²-3-[N-(бензотиазолил-2-тиоацетил)амино]тиазолидин-4-оны (6а–ф). Смесь 8 ммоль гидразона 3а–г или 4а–ф, 1.47 г (16 ммоль) свежеперегнанной тиогликолевой кислоты и 0.2 г безводного ZnCl_2 в 40 мл безводного бензола (при получении тиазолидин-4-онов 5а–г) или безводного диоксана (при получении тиазолидин-4-онов 6а–ф) кипятят при перемешивании 10–12 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток промывают 3% раствором NaHCO_3 (3 × 20 мл), водой (2 × 20 мл), сушат и кристаллизуют из подходящего растворителя (табл. 2).

1-(Бензотиазолил-2-тиоацетил)-4-аллилтиосемикарбазид (7а). Смесь 4.78 г (20 ммоль) гидразида 2 и 1.9 г (20 ммоль) свежеперегнанного аллилизоотиоцианата в 50 мл пропанола-2 кипятят при перемешивании 5 ч и упаривают досуха при пониженном давлении. Оставшееся масло тщательно затирают с холодным петролейным эфиром (4 × 25 мл) и выдерживают 24 ч при 0 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, кристаллизуют из бензола и получают 6.1 г (90%) тиосемикарбазида 7а, т. пл. 117–119.5 °С, R_f 0.44 (а). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.92 (2H, с, CH_2S); 4.08 (2H, т, CH_2N); 4.88 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 3.8$, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$); 5.02 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 3.8$, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$); 5.25 (1H, м, $\text{CH}=\text{N}$); 6.84 (1H, ш. с, NH). Найдено, %: С 46.02; Н 4.05; N 16.83; S 28.22. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}_3$. Вычислено, %: С 46.15; Н 4.14; N 16.57; S 28.40.

1-(Бензотиазолил-2-тиоацетил)-4-фенилтиосемикарбазид (7б) синтезируют аналогично из гидразида 2 и фенилизоотиоцианата, выход 85%, т. пл. 160–162 °С (из этанола) (по данным [25]; т. пл. 157 °С), R_f 0.54 (б). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 4.14 (2H, с, CH_2S); 6.79 (1H, ш. с, NH); 6.96–7.04 (5H, м, Ph); 7.50–7.58 (4H, м, H аром.); 8.50 (2H, ш. с, NH).

2-[N-(Бензотиазолил-2-тиоацетил)гидразон]-3-R-тиазолидин-4-оны (8а, б). Смесь 10 ммоль тиосемикарбазида 7а, б, 0.95 г (10 ммоль) хлоруксусной кислоты и 2.46 г (30 ммоль) безводного ацетата натрия в 50 мл абсолютного этанола кипятят при перемешивании 8 ч, охлаждают до 20 °С, выливают в 120 мл ледяной воды и выдерживают 12 ч при 5 °С. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат и кристаллизуют из смеси ДМФА– H_2O , 2:1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. N. Bhatt, A. M. Dave, N. K. Undavia, P. B. Trivedi, *J. Indian Chem. Soc.*, **66**, 181 (1989).
2. P. Monforte, S. Grasso, A. Chimirri, G. Fenech, *Farmaco., Ed. sci.*, **36**, No. 2, 109 (1981).
3. S. V. Patel, J. N. Vasavada, G. B. Joshi, *J. Indian Chem. Soc.*, **61**, 560 (1984).
4. G. C. Kamdar, D. J. Bhatt, A. R. Parikh, *J. Indian Chem. Soc.*, **65**, 67 (1988).
5. C. L. Patel, H. Parekh, *J. Indian Chem. Soc.*, **65**, 282 (1988).
6. M. I. Husain, S. Shukla, *Indian J. Chem.*, **25B**, 549 (1986).
7. L. Mehta, H. Parekh, *J. Indian Chem. Soc.*, **65**, 65 (1988).
8. P. N. Dhal, T. E. Achary, K. Naya, *J. Indian Chem. Soc.*, **51**, 931 (1974).
9. В. И. Минкин, Ю. А. Жданов, Е. А. Медянцева, *Азотетины*, Изд-во Рост. гос. ун-та, Ростов-на-Дону, 1967.
10. D. J. R. Massy, *Synthesis*, 589 (1987).
11. Ю. П. Китаев, Б. И. Бузыкин, *Гидразоны*, Наука, Москва, 1974.
12. G. R. Rao, M. T. Chary, K. Mogilalaiah, B. Swamy, B. Sreenivasulu, *J. Indian Chem. Soc.*, **66**, 61 (1989).
13. V. K. Srivastava, S. Singh, P. Kumar, K. Shanker, *Indian J. Chem.*, **25B**, 769 (1986).
14. Р. Сильверстейн, Г. Басслер, Т. Моррил, *Спектрометрическая идентификация органических соединений*, Мир, Москва, 1977.
15. С. И. Якимович, В. Н. Николаев, О. А. Афонина, *ЖОрХ*, **15**, 922 (1979).
16. К. Н. Зеленин, В. В. Пинсон, А. А. Потехин, И. П. Бежан, В. А. Хрусталева, П. С. Лобанов, *ЖОрХ*, **14**, 490 (1978).
17. С. А. Рутавичюс, С. П. Валюлене, В. В. Мозолис, *ЖОрХ*, **23**, 1198 (1987).
18. С. А. Флегонтов, З. С. Титова, Б. И. Бузыкин, Ю. П. Китаев, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 559 (1976).
19. D. Hadzi, J. Jan, *Spectrochim. Acta*, **23A**, 571 (1967).
20. Н. П. Бежан, В. А. Хрусталева, К. Н. Зеленин, Б. П. Николаев, *ЖОрХ*, **14**, 754 (1978).
21. *Физические методы в химии гетероциклических соединений*, под ред. А. Р. Катрицкого, Химия, Москва, Ленинград, 1966.
22. М. А. Силин, В. И. Келарев, В. Абу-Аммар, *ХГС*, 256 (2000).
23. Дж. Р. Дайер, *Приложения абсорбционной спектроскопии органических соединений*, Химия, Москва, 1970.
24. V. R. Rani, U. T. Bhalerao, M. F. Rahman, *Indian J. Chem.*, **29B**, 995 (1990).
25. M. Sen, N. Mishra, A. Nayak, *J. Indian Chem. Soc.*, **67**, 409 (1990).

Государственный университет нефти и газа
им. И. М. Губкина, Москва 117917, Россия
e-mail: hiteko@dol.ru

Поступило в редакцию 28.04.2000

^aМосковский государственный текстильный
университет им. А. Н. Косыгина,
Москва 117918, Россия
e-mail: office@msta.ac.ru