

А. Рутавичюс, С. Валюлене

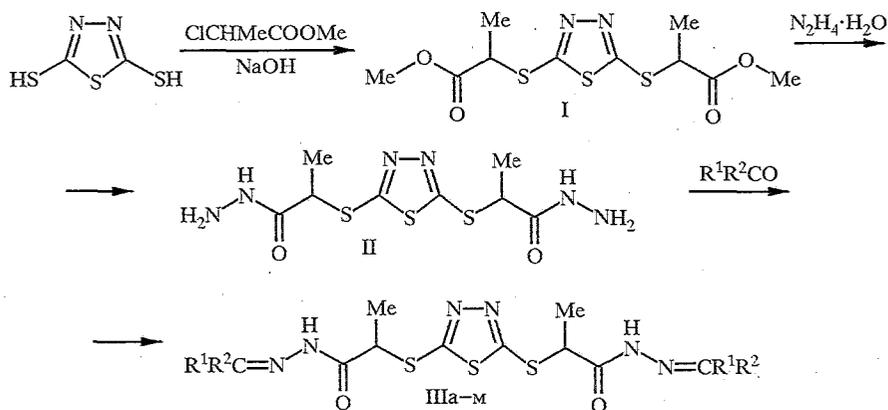
СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ДИГИДРАЗОНОВ,
ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ ДИГИДРАЗИДА
S,S'-(1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2,5-ДИИЛ)БИС(2-МЕРКАПТО-
ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ)

Методом спектроскопии ПМР установлено, что дигидразоны, полученные путем конденсации дигидразида S,S'-(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионовой) кислоты с альдегидами, кетонами и β-дикарбонильными соединениями, в растворах существуют в виде смеси стереоизомерных форм, соотношение которых зависит от строения карбонильного соединения, вводимого в реакцию конденсации.

E',Z'-Конформационная (поворотная) изомерия за счет заторможенного вращения вокруг амидной связи N—CO и E,Z-геометрическая *син*-, *анти*-изомерия относительно связи N=C в бисацилгидразонах производных 2-меркаптоуксусной кислоты нами уже изучалась [1, 2]. Однако в литературе отсутствуют данные о гидразонах α-замещенной 2-меркаптоуксусной кислоты. С целью заполнения существующего пробела в этой области мы провели синтез и изучили строение дигидразонов на основе дигидразида S,S'-(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионовой) кислоты.

В данной работе путем конденсации диметилового эфира S,S'-(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионовой) кислоты (I) с гидразингидратом в пропанол-2 был выделен дигидразид II, который при взаимодействии с альдегидами или кетонами образует бисацилгидразоны (IIIa—м, IV, V) (схема 1).

Схема 1



IIIa—к R¹ = H, м R¹ = CH₃; а R² = 2,3-(MeO)₂C₆H₃; б R² = 2,4-(HO)₂C₆H₃;
в R² = 2-HO-3-MeOC₆H₃; г R² = 4-(Me)₂NC₆H₄; д R² = 4-ClC₆H₄; е R² = 3-NO₂C₆H₄;
ж R² = 2-BrC₆H₄; з R² = 3,4-(OCH₂O)C₆H₃; и R² = C₄H₃O; к R² = 5-(Me)₂NC₄H₂O;
л R¹ = R² = C₃H₇; м R² = 3,4-(OCH₂O)C₆H₃CH₂

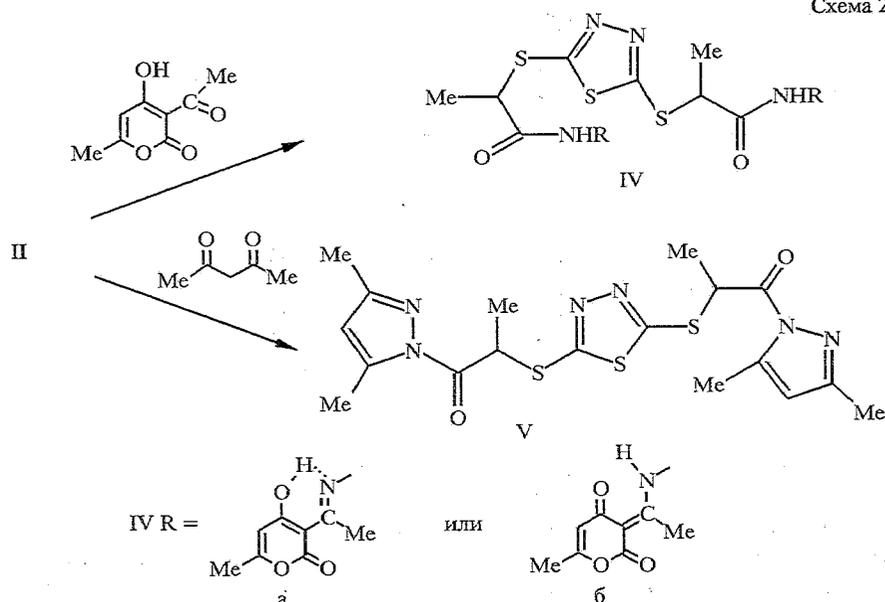
Аналогично данным работы [2] нами установлено, что дигидразоны IIIa—м в растворах в ДМСО или ДМФА существуют в виде смеси только двух изомерных форм (E', Z'), что следует из удвоения в спектрах ПМР

сигналов протонов групп $\text{CHCO} = \text{CH}$ и NH , которые коалесцируют при нагревании указанных растворов до 120°C . В согласии с данными работы [2] сигналы протонов групп CHCO и NH Z' -конформера дигидразонов IIIа—м тоже находятся в более сильном поле, а сигнал протона группы $=\text{CH}$ — в более слабом по сравнению с сигналами E' -изомера.

Известно, что ацилгидразоны как в E' -, так и в Z' -формах способны к образованию межмолекулярных водородных связей (ММВС), причем лишь E' -форма способствует образованию циклических димеров [3]. Из данных табл. 2 следует, что в дигидразонах IIIб,в, полученных на основе 2-гидроксibenзальдегидов, преобладает Z' -изомер. По-видимому, в этих дигидразонах, обладающих слабой люминесценцией, возникающей в результате внутримолекулярной водородной связи [2], реализуется образование хелатного кольца, связывающего электронный дублет иминного атома азота с протоном гидроксильной группы [4]. При этом образованию кольца явно способствует преобладающая Z' -конформация.

В дигидразоне IIIи, полученном из 2-фуральдегида, преобладает E' -конформер. В случае же дигидразона IIIк влияние сильной электронодонорной диметиламиногруппы в α -положении фуранового цикла повышает электронную плотность на фурановом атоме кислорода, что дает последнему возможность образовать ММВС с протоном группы $-\text{NH}-\text{N}=\text{}$. Этому и в данном случае способствует преобладающий Z' -конформер.

Схема 2



Ранее было показано [2], что дипиразол, полученный путем конденсации дигидразида 1,3,4-тиадиазол-2,5-дитиогликолевой кислоты с ацетилацетоном, существует в виде неравновесной смеси двух E' , Z' -изомерных форм благодаря наличию в его молекуле сопряженной системы двойных связей, затрудняющей вращение вокруг связи $\text{N}-\text{CO}$. В нашем случае аналогичный дипиразол V существует лишь в E' -форме, что следует из его спектра ПМР, в котором сигнал протона $\text{CH}(\text{CH}_3)$ обнаруживается в виде только одного квартета при 5,49 м. д. При пространственном моделировании дипиразола V видно, что он может существовать только в E' -форме, потому что образованию Z' -формы препятствует слишком близкое расстояние между метильной группой фрагмента α -пропионовой кислоты и 2-метильной группой пиразольного кольца.

Характеристики соединений I—V

Соединение	Брутто-формула	Найлено, % Вычислено, %			T _{пл.} , °C	Выход, %
		C	H	S		
I	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₄ S ₃	<u>37,40</u>	<u>4,22</u>	<u>29,55</u>	—	61
		37,26	4,34	29,85		
II	C ₈ H ₁₄ N ₆ O ₂ S ₃	<u>29,69</u>	<u>4,25</u>	<u>29,61</u>	156...158	74
		29,81	4,37	29,84		
IIIа	C ₂₆ H ₃₀ N ₆ O ₆ S ₃	<u>50,62</u>	<u>4,81</u>	<u>15,78</u>	96...98	95
		50,47	4,89	15,55		
IIIб	C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₆ S ₃	<u>46,75</u>	<u>3,80</u>	<u>17,35</u>	147...150	92
		46,96	3,95	17,10		
IIIв	C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O ₆ S ₃	<u>48,97</u>	<u>4,28</u>	<u>16,02</u>	104...106	85
		48,80	4,47	16,29		
IIIг	C ₂₆ H ₃₂ N ₈ O ₂ S ₃	<u>53,19</u>	<u>5,40</u>	<u>16,66</u>	106...109	87
		53,41	5,52	16,45		
IIIд	C ₂₂ H ₂₀ Cl ₂ N ₆ O ₂ S ₃	<u>46,69</u>	<u>3,70</u>	<u>16,72</u>	175...177	83
		46,56	3,55	16,95		
IIIе	C ₂₂ H ₂₀ N ₈ O ₆ S ₃	<u>45,11</u>	<u>3,31</u>	<u>16,16</u>	105...107	93
		44,90	3,42	16,35		
IIIж	C ₂₂ H ₂₀ Br ₂ N ₆ O ₂ S ₃	<u>40,42</u>	<u>2,95</u>	<u>14,41</u>	90...93	78
		40,25	3,08	14,65		
IIIз	C ₂₄ H ₂₂ N ₆ O ₆ S ₃	<u>49,05</u>	<u>3,89</u>	<u>16,61</u>	189...191	75
		49,14	3,78	16,40		
IIIи	C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O ₄ S ₃	<u>45,35</u>	<u>3,84</u>	<u>20,26</u>	125...127	82
		45,18	3,78	20,10		
IIIк	C ₂₂ H ₂₈ N ₈ O ₄ S ₃	<u>49,02</u>	<u>5,35</u>	<u>17,71</u>	≥135 (разл.)	65
		49,23	5,26	17,92		
IIIл	C ₂₂ H ₃₈ N ₆ O ₂ S ₃	<u>51,45</u>	<u>7,36</u>	<u>18,88</u>	97...99	24
		51,35	7,44	18,70		
IIIм	C ₂₈ H ₃₀ N ₆ O ₆ S ₃	<u>52,17</u>	<u>4,55</u>	<u>15,81</u>	99...101	78
		52,33	4,71	15,56		
IV	C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O ₈ S ₃	<u>46,12</u>	<u>4,15</u>	<u>15,74</u>	125...127	58
		46,29	4,21	15,45		
V	C ₁₈ H ₂₂ N ₆ O ₂ S ₃	<u>47,88</u>	<u>4,99</u>	<u>21,22</u>	197...198	31
		47,98	4,92	21,35		

Существование дигидразона IV тоже только в одной E'-форме объясняется, по-видимому, образованием в нем жесткого шестичленного хелатного цикла, стабилизирующего сильной ВМВС, поскольку в спектре ПМР соединения IV слабый сигнал протона группы NH находится при 15,93 м. д., что свидетельствует в пользу образования такого цикла. Соединения, образующиеся при взаимодействии 3-ацетил-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она с аминами [5, 6], могут существовать в двух таутомерных формах (а и б). Основываясь на некоторых данных ПМР и ИК спектров, авторы работы [6] отдают предпочтение форме б. Мы также присоединяемся к данному мнению, однако не считаем возможным утверждать, что соединение IV существует в форме б (схема 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР получены на спектрометре Hitachi R-22 (90 МГц), внутренний стандарт ГМДС. Растворители: для I — (CD₃)₂CO; для II, IIIа,з,к — ДМФА-D₇, для остальных соединений — ДМСО-D₆. Количественные определения проведены на основании спектров ПМР пятикратным интегрированием сигнала метинового протона CH₃CH, для соединения IIIк — сигнала протона

Спектры ПМР дигидразонов III—V

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.					E'-изомер, %
	CH ₃ CH, д	CH ₃ CH, к	=CH, с	NH, с	другие сигналы	
IIIа	1,62	4,49 (Z') 5,53 (E')	8,38 (E') 8,53 (Z')	11,37 (Z') 11,77 (E')	3,78 (6H, д, CH ₃ O)	62
IIIб	1,56	4,38 (Z') 5,09 (E')	8,07 (E') 8,13 (Z')	11,16 (Z') 11,62 (E')	9,76 (1H, д, OH); 10,89(1H, с, OH)	28
IIIв	1,51	4,41 (Z') 5,16 (E')	8,30 (E') 8,41 (Z')	11,54 (Z') 11,96 (E')	3,71 (3H, с, CH ₃ O); 9,25 д и 10,51 (1H, OH)	42
IIIг	1,49	4,12 (Z') 4,78 (E')	7,42 (E') 7,60 (Z')	10,86 (Z') 11,04 (E')	1,95 (6H, с, CH ₃)	54
IIIд	1,51	4,44 (Z') 5,19 (E')	7,91 (E') 8,13 (Z')	11,09 (Z') 11,75 (E')	7,44 (4H, м, Ph)	53
IIIе	1,55	4,37 (Z') 5,13 (E')	8,56 (E') 8,73 (Z')	11,62 (Z') 11,82 (E')	7,78 (4H, м, Ph)	56
IIIж	1,51	4,36 (Z') 5,13 (E')	8,22 (E') 8,42 (Z')	11,62 (Z') 11,87 (E')	7,45 (4H, м, Ph)	55
IIIз	1,60	4,51 (Z') 5,29 (E')	7,89 (E') 8,09 (Z')	11,22 (Z') 11,62 (E')	5,93 (2H, с, OCH ₂ O); 6,71 (3H, м, Ph)	55
IIIи	1,51	4,38 (Z') 5,11 (E')	7,93 (E') 8,33 (Z')	11,36 (Z') 11,50 (E')	6,44 (1H, м, OCH=CH); 6,73 (1H, т, C=CH— CH=CH); 7,71 (1H, д, OCH=CH)	58
IIIк*	1,49	4,42 (Z') 5,11 (E')	7,67 (E') 7,84 (Z')	10,89 (Z') 11,44 (E')	6,60 (1H, т, 3-Н- фурил)	42
IIIл	1,52	4,67 (Z') 5,13 (E')	—	—	10,29 (Z') 10,49 (E') 0,84 (6H, т, CH ₃)	53
IIIм	1,67	4,80 (Z') 5,29 (E')	—	—	10,53 (Z') 10,60 (E') 2,02 (3H, д, CH ₃ C=); 6,11 (2H, с, OCH ₂ O)	51
IV	1,59	4,71 (E')	—	—	2,38 (3H, с, CH ₃); 2,69 (3H, с, CH ₃); 5,96 (2H, с, CH=); 11,3 (1H, уш., NH); 15,93 (1H, уш., OH)	100
V	1,56	5,49	—	—	2,09 (3H, с, CH ₃ C=O); 2,38 (3H, с, CH ₃ C=N); 6,11 (1H, с, CH=)	100

* Сигнал протона $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)$ перекрывается сигналом протона фуранового заместителя $\text{C}=\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

группы NH. Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, данные спектров ПМР — в табл. 2.

Диметилловый эфир S,S'-(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионовой) кислоты (I). К раствору 16,8 г (0,42 моль) NaOH в смеси 200 мл метанола и 100 мл пропанола-2 добавляют 30 г (0,2 моль) 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазола, далее при перемешивании при температуре 35 °C по каплям добавляют 50,2 г (0,4 моль) метилового эфира 2-хлорпропионовой кислоты, после чего реакционную смесь перемешивают 1 ч при 60 °C, затем разбавляют водой, выпавшее масло отделяют, пропускают через колонку, заполненную окисью алюминия (элюент — пропанол-2). Диэфир I получают в виде масла. Спектр ПМР (ацетон-D₆): 1,49 (3H, д, CH₃); 4,33 м. д. (1H, к, CH).

Дигидразид S,S' -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионовой) кислоты (II). В раствор 32,2 г (0,1 моль) дизфира I в 200 мл пропанола-2 при температуре 30...40 °С добавляют по каплям 60 мл гидразингидрата. Пропанол-2 частично упаривают, выпавшие кристаллы дигидразида II отфильтровывают и промывают малым количеством воды. Спектр ПМР (ДМФА-D7): 1,44 (3H, д, СН₃); 4,24 м. д. (1H, к, СН).

Бис(2,3-диметоксибензилиденгидразид) S,S' -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионовой) кислоты (IIIa). Смесь 3,22 г (10 ммоль) дигидразида II, 50 мл диоксана, 5 мл воды и 3,32 г (20 ммоль) 2,3-диметоксибензальдегида перемешивают 1,5 ч при 70 °С, диоксан частично отгоняют, остаток разбавляют водой, аморфный осадок вещества IIIa отфильтровывают и промывают эфиром.

Бис(2,4-дигидроксibenзилиденгидразид) S,S' -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионовой) кислоты (IIIб). Смесь 3,22 г (10 ммоль) дигидразида II, 50 мл диоксана, 5 мл воды и 2,8 г (20 ммоль) 2,4-дигидроксibenзальдегида перемешивают 1,5 ч при 70 °С, диоксан частично отгоняют, остаток разбавляют водой, маслообразный продукт реакции растирают в воде, выделившиеся кристаллы дигидразида IIIб отфильтровывают и промывают пропанолом-2.

Бис(2-гидрокси-3-метоксибензилиденгидразид) S,S' -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионовой) кислоты (IIIв) получают из 3,22 г (10 ммоль) дигидразида II, 50 мл диоксана и 3,04 г (20 ммоль) 2-гидрокси-3-метоксибензальдегида по методике получения дигидразида IIIб.

Бис(4-диметиламинобензилиденгидразид) S,S' -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионовой) кислоты (IIIг) получают из 3,22 г (10 ммоль) дигидразида II, 40 мл диоксана и 2,98 г (20 ммоль) 4-диметиламинобензальдегида по методике получения дигидразида IIIа.

Бис(4-хлорбензилиденгидразид) S,S' -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионовой) кислоты (IIIд) получают из 3,22 г (10 ммоль) дигидразида II, 40 мл диоксана и 2,8 г (20 ммоль) 4-хлорбензальдегида по методике, описанной для получения дигидразида IIIа с той разницей, что для разбавления применяется гексан.

Бис(3-нитробензилиденгидразид) S,S' -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионовой) кислоты (IIIе) получают из 3,22 г (10 ммоль) дигидразида II, 40 мл диоксана и 3,02 г (20 ммоль) 3-нитробензальдегида по методике получения дигидразида IIIб.

Бис(2-бромбензилиденгидразид) S,S' -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионовой) кислоты (IIIж) получают из 3,22 г (10 ммоль) дигидразида II, 40 мл диоксана и 3,7 г (20 ммоль) 2-бромбензальдегида, перемешивая смесь 2,5 ч при 75 °С. Дальнейшая обработка по методике получения дигидразида IIIб.

Бис(пиперонилиденгидразид) S,S' -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионовой) кислоты (IIIз) получают из 3,22 г (10 ммоль) дигидразида II, 50 мл диоксана, 5 мл воды и 3 г (20 ммоль) 3,4-метилendioксaбензальдегида по методике получения дигидразида IIIа. Полученный дигидразон IIIз перекристаллизуют из смеси пропанол-2—диоксан—вода, 5 : 1 : 3.

Бис(фурфурилиденгидразид) S,S' -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионовой) кислоты (IIIи) получают из 3,22 г (10 ммоль) дигидразида II, 40 мл диоксана и 1,92 г (20 ммоль) 2-фуральдегида по методике получения дигидразида IIIб.

Бис(5-диметиламинофурфурилиденгидразид) S,S' -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионовой) кислоты (IIIк) получают из 3,22 г (10 ммоль) дигидразида II, 50 мл диоксана, 5 мл воды и 2,79 г (20 ммоль) 5-диметиламино-2-фуральдегида по методике получения дигидразида IIIа.

Бис(гептилиден-4-гидразид) S,S' -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионовой) кислоты (IIIл). Смесь 3,22 г (10 ммоль) дигидразида II, 40 мл диоксана, 3 мл воды и 2,28 г (20 ммоль) 4-гептанона нагревают до 60 °С и перемешивают 1 ч при комнатной температуре, диоксан частично отгоняют, остаток разбавляют гексаном, выпавшее масло упаривают до появления кристаллов, затем обрабатывают его эфиром, выпавшие кристаллы дигидразида IIIл отфильтровывают и промывают гексаном.

Бис(1-пиперонилэтилиденгидразид) S,S' -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионовой) кислоты (IIIм) получают из 3,22 г (10 ммоль) дигидразида II, 40 мл диоксана и 3,56 г (20 ммоль) метилпиперонилкетона по методике получения дигидразида IIIа.

Бис[1-(2,4-диоксо-6-метил-3,4-дигидро-2H-пиран-3-ил)этилиденгидразид] S,S' -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионовой) кислоты (IV). Смесь 3,22 г (10 ммоль) дигидразида II, 40 мл диоксана, 20 мл метанола, 3 мл воды и 3,36 г (20 ммоль) 3-ацетил-4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она нагревают до 50 °С и перемешивают 1 ч при комнатной температуре, затем

частично упаривают, разбавляют водой, выпавшие кристаллы дигидразона IV перекристаллизовывают из этанола.

2,5-Бис[2-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-1-метил-2-оксоэтилтио]1,3,4-тиадиазол (V). Смесь 3,22 г (10 ммоль) дигидразида II и 50 мл ацетилацетона выдерживают 2 ч при 105 °С, затем ацетилацетон частично отгоняют, выпавшие кристаллы дигидразона V отфильтровывают и промывают гексаном.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рутавичюс А., Валуолене С., Куодис З. // ХГС. — 1995. — № 5. — С. 708.
2. Рутавичюс А., Валуолене С., Куодис З. // ХГС. — 1997. — № 1. — С. 134.
3. Palla G., Predieri G., Domiano P. // Tetrahedron. — 1986. — Vol. 42. — P. 3649.
4. Азотетрины / Под ред. С. В. Пономарева. — Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1967. — С. 293.
5. Stephen J. F., Marcus E. // J. Org. Chem. — 1969. — Vol. 34, N 9. — P. 2527.
6. Страков А. Я., Краснова А. А., Петрова М. В., Бабич Е. П., Гурковский А. И., Ворона М. // Latv. ķīm. ž. — 1995. — № 1—2. — С. 127.

Институт химии, Вильнюс LT-2600, Литва
e-mail: lorka@ktl.mii.lt

Поступило в редакцию 16.03.98