

А. Рутавичюс, С. Валулене

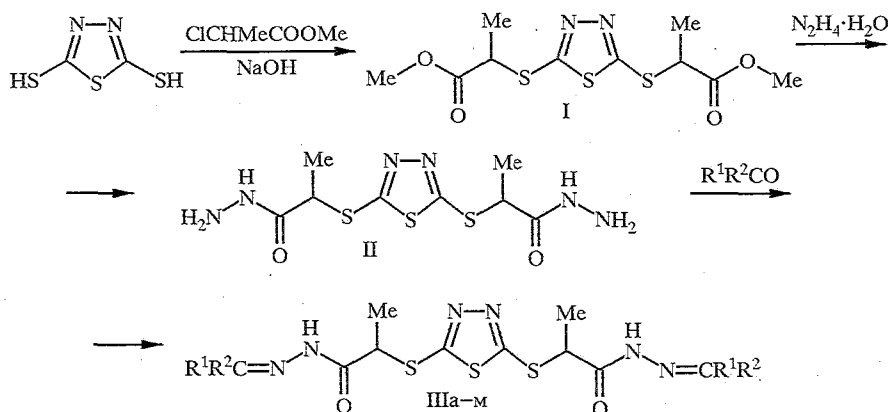
СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ДИГИДРАЗОНОВ,  
ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ ДИГИДРАЗИДА  
S,S'-(1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2,5-ДИИЛ)БИС(2-МЕРКАПТО-  
ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ)

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 R<sup>1</sup> = H, м R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; а R<sup>2</sup> = 2,3-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; б R<sup>2</sup> = 2,4-(HO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>;  
в R<sup>2</sup> = 2-HO-3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; г R<sup>2</sup> = 4-(Me)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; д R<sup>2</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; е R<sup>2</sup> = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
ж R<sup>2</sup> = 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; з R<sup>2</sup> = 3,4-(OCH<sub>2</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; и R<sup>2</sup> = C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O; к R<sup>2</sup> = 5-(Me)<sub>2</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O;  
л R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; м R<sup>2</sup> = 3,4-(OCH<sub>2</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>

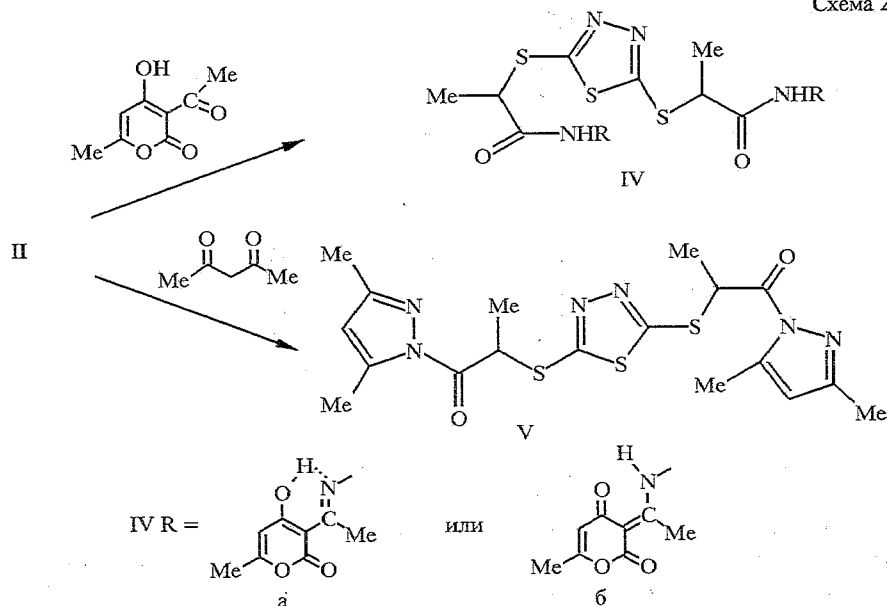
Аналогично данным работы [2] нами установлено, что дигидразоны IIIa—м в растворах в ДМСО или ДМФА существуют в виде смеси только двух изомерных форм (E', Z'), что следует из удвоения в спектрах ПМР

сигналов протонов групп  $\text{CHCO}$ ,  $=\text{CH}$  и  $\text{NH}$ , которые коалесцируют при нагревании указанных растворов до  $120^\circ\text{C}$ . В согласии с данными работы [2] сигналы протонов групп  $\text{CHCO}$  и  $\text{NH}$   $Z'$ -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  $\alpha$ -положении фуранового цикла повышает электронную плотность на фурановом атоме кислорода, что дает последнему возможность образовать ММВС с протоном группы  $-\text{NH}-\text{N}=\text{C}$ . 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-дигликолевой 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  $\alpha$ -пропионовой кислоты и 2-метильной группой пиразольного кольца.

Характеристики соединений I—V

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

Спектры ПМР дигидразонов III—V

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д.					E'-изомер, %
	CH <sub>3</sub> CH, д	CH <sub>3</sub> CH, к	=CH, с	NH, с	другие сигналы	
Ша	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 <sub>3</sub> O)	62
Шб	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
Шв	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 <sub>3</sub> O); 9,25 д и 10,51 (1H, OH)	42
Шг	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 <sub>3</sub> )	54
Шд	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
Ше	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
Шж	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
Шз	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 <sub>2</sub> O); 6,71 (3H, м, Ph)	55
Ши	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
Шк*	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
Шл	1,52	4,67 (Z') 5,13 (E')	—	—	10,29 (Z') 10,49 (E') 0,84 (6H, т, CH <sub>3</sub> )	53
Шм	1,67	4,80 (Z') 5,29 (E')	—	—	10,53 (Z') 10,60 (E') 2,02 (3H, д, CH <sub>3</sub> C=); 6,11 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O)	51
IV	1,59	4,71 (E')	—	—	2,38 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2,69 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 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 <sub>3</sub> C=O); 2,38 (3H, с, CH <sub>3</sub> 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). Дидзфир I получают в виде масла. Спектр ПМР (ацетон-D<sub>6</sub>): 1,49 (3H, д, CH<sub>3</sub>); 4,33 м. д. (1H, к, CH).

Дигидразид  $S,S'$ -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионой) 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, СН<sub>3</sub>); 4,24 м. д. (1H, к, СН).

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

Бис(2-гидрокси-3-метоксибензилиденгидразид)  $S,S'$ -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионой) 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 дигидразона IIIб.

Бис(4-диметиламинобензилиденгидразид)  $S,S'$ -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионой) 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 дигидразона IIIa.

Бис(4-хлорбензилиденгидразид)  $S,S'$ -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионой) 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 дигидразона IIIa с той разницей, что для разбавления применяется гексан.

Бис(3-нитробензилиденгидразид)  $S,S'$ -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионой) 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 дигидразона IIIб.

Бис(2-бромбензилиденгидразид)  $S,S'$ -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионой) 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 дигидразона IIIб.

Бис(пиперонилиденгидразид)  $S,S'$ -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионой) кислоты (IIIз) получают из 3,22 г (10 ммоль) дигидразида II, 50 мл диоксана, 5 мл воды и 3 г (20 ммоль) 3,4-метилendioксабензальдегида по методике получения дигидразона IIIa. 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-меркаптопропионой) 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 дигидразона IIIб.

Бис(5-диметиламинофурфурилиденгидразид)  $S,S'$ -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионой) 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 дигидразона IIIa.

Бис(гептилиден-4-гидразид)  $S,S'$ -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионой) 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 дигидразона IIIл отфильтровывают и промывают гексаном.

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

Бис[1-(2,4-диоксо-6-метил-3,4-дигидро-2Н-пиран-3-ил)этилиденгидразид] $S,S'$ -(1,3,4-тиадиазол-2,5-диил)бис(2-меркаптопропионой) 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-2Н-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. Азометины / 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