

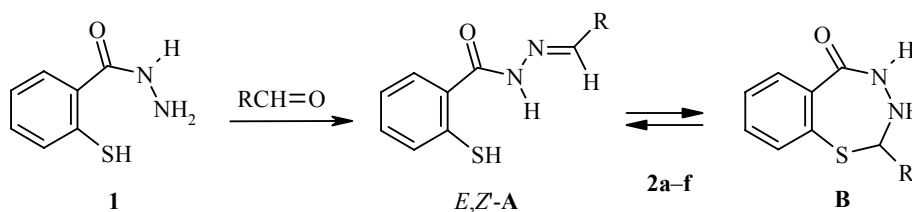
А. Ю. Ершов, И. В. Лагода^а, М. В. Мокеев, С. И. Якимович^б,
И. В. Зерова^б, В. В. Пакальнис^б, В. В. Шаманин

ТИОСАЛИЦИЛОИЛГИДРАЗОНЫ АЛИФАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ
И ИХ ЦИКЛИЗАЦИЯ В ПРОИЗВОДНЫЕ 1,3,4-БЕНЗОТИАДИАЗЕПИНА

Методами спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C показано, что неизвестные ранее тиосалицилоилгидразоны алифатических альдегидов 2-HSC₆H₄CONHN=CHAlk (Alk = Me, Et, Pr, Bu, *i*-Pr, *i*-Bu) существуют в растворах в виде таутомерной смеси линейной и циклической 1,3,4-бензотиадiazепиновой форм.

Ключевые слова: 1,3,4-бензотиадiazепины, тиосалицилоилгидразоны, коль-чато-цепная таутомерия.

Склонность функционально-замещенных гидразонов к внутримолекулярной циклизации по полярной связи C=N гидразонного фрагмента широко используется в синтезе пяти- и шестичленных гетероциклов [1, 2]. В ряде случаев такой процесс является обратимым, что приводит к сосуществованию гидразонной и циклической форм в виде их таутомерной смеси в растворе [3, 4]. Так, полученный нами тиосалицилоилгидразон ацетона в растворах переходит в альтернативную циклическую 1,3,4-бензотиадiazепиновую форму [5]. Отметим, что гидразоны, полученные при использовании гидразидов салициловой и антралиновой кислот, имеют линейное строение; возможная циклизация по связи C=N атаккой имеющихся OH- или NH-функций не осуществляется [6, 7].



2 a R = Me, b R = Et, c R = Pr, d R = Bu, e R = *i*-Pr, f R = *i*-Bu

Целью данной работы было изучение строения тиосалицилоилгидразонов серии алифатических альдегидов 2a–f, а также их склонности к обратимой внутримолекулярной циклизации, приводящей к образованию семичленного 1,3,4-тиадiazепинового цикла.

Физико-химические характеристики соединений **2a–f**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2a	C ₉ H ₁₀ N ₂ OS	55.59	5.24	14.48	148–149	45
		55.65	5.19	14.42		
2b	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ OS	57.71	5.76	13.39	113–115	70
		57.67	5.81	13.45		
2c	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ OS	59.47	6.40	12.65	73–75	65
		59.43	6.35	12.60		
2d	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ OS	60.92	6.88	11.78	89–92	70
		60.99	6.82	11.85		
2e	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ OS	59.36	6.31	12.57	83–85	55
		59.43	6.35	12.60		
2f	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ OS	61.03	6.77	11.90	136–138	65
		60.99	6.82	11.85		

Соединения **2a–f** были получены с выходами 45–70% после непродолжительного выдерживания эквимольных количеств гидразида тиосалициловой кислоты **1** и соответствующего альдегида в водно-спиртовом растворе при 25 °С (см. табл. 1 и экспериментальную часть).

Судя по изменению спектров ЯМР ¹H во времени, в кристаллическом состоянии соединения **2a–f** находятся в циклической тиadiaзепиновой форме **B**. В спектрах ЯМР ¹H соединений **2a–f**, снятых сразу после растворения в ДМСО-d₆, наблюдается один набор резонансных сигналов, отвечающих этой форме. На это указывает наличие двух сигналов протонов NH при 5.70 и 9.45 м. д. и сигнал соответствующей мультиплетности при 4.50 м. д. (H-2) (табл. 2). В спектрах ЯМР ¹³C тиadiaзепиновой форме **B** соответствует сигнал sp³-гибридного атома углерода при 75 (C-2), а также сигнал при 173 м. д. (C-5) (табл. 3).

Через двое суток после растворения соединений **2a–f** в ДМСО-d₆ в спектрах ЯМР ¹H появляются сигналы, отвечающие линейной тиосалицилоилгидразонной форме **A**. Типичными признаками этой формы, содержание которой для исследуемых соединений не превышает 10%, являются слабополярные сигналы протонов азометиновой и NH-групп при 7.50 и 11.60 м. д. соответственно (табл. 2). Впоследствии спектры соединений **2a–f** не претерпевают изменений, что указывает на установление кольчато-цепного равновесия в растворе.

Положение равновесия зависит от длины и разветвленности алкильного заместителя, при этом доля линейной формы **A** возрастает при переходе к соединениям **2e,f**, содержащим объемистые изопропильные и изобутильные группировки. Между тем, четкой корреляции положения таутомерного равновесия со стерическими константами алкильных заместителей нами не наблюдалось. Переход от полярных сильноосновных апротонных растворителей типа ДМСО-d₆ или ДМФА-d₇ к малополярному CDCl₃ существенно стабилизирует циклическую тиadiaзепиновую форму **B**, которая становится единственной в этом растворителе для всех исследуемых соединений **2a–f**.

Для ацилгидразонов карбонильных соединений возможны четыре пространственных построения, отличающиеся друг от друга расположением заместителей относительно связи C=N (геометрическая *Z,E*-изомерия) и связи C–N амидного фрагмента (конформационная *Z,E'*-изомерия) [8, 9]. При этом производные альдегидов существуют преимущественно или полностью в *E*-конфигурации относительно связи C=N. Поэтому обнаруженные сигналы линейной формы **A** в спектрах ЯМР ^1H альдопроизводных гидразида тиосалициловой кислоты **2a–f** следует приписать одному из *E'*- или *Z'*-конформеров этого пространственного изомера.

Т а б л и ц а 2

Таутомерный состав и спектры ЯМР ^1H соединений **2a–f**

Соединение	Форма	Состав, %	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (<i>J</i> , Гц)*
2a	<i>E,Z'</i> - A	2	1.95 (д, <i>J</i> = 4.4, CH ₃); 11.62 (уш. с, NH)
	B	98	1.12 (д, <i>J</i> = 6.2, CH ₃); 4.70 (к, <i>J</i> = 6.4, H-2); 5.79 (уш. с, NH); 7.44–7.61 (м, Ar); 9.48 (д, <i>J</i> = 4.2, NH)
2b	<i>E,Z'</i> - A	4	1.37 (т, <i>J</i> = 7.6, CH ₃); 2.17 (м, CH ₂); 7.47 (т, <i>J</i> = 2.8, HC=N); 11.60 (уш. с, NH)
	B	96	0.87 (т, <i>J</i> = 7.4, CH ₃); 1.66 (м, CH ₂); 4.45 (т, <i>J</i> = 6.2, H-2); 5.75 (уш. с, NH); 7.43–7.61 (м, Ar); 9.44 (уш. с, NH)
2c	<i>E,Z'</i> - A	5	0.97 (т, <i>J</i> = 7.5, CH ₃); 1.72 (м, 2CH ₂); 7.45 (т, <i>J</i> = 3.0, HC=N); 11.59 (уш. с, NH)
	B	95	0.90 (т, <i>J</i> = 7.2, CH ₃); 1.37 (м, CH ₂); 1.72 (м, CH ₂); 4.54 (т, <i>J</i> = 6.4, H-2); 5.73 (уш. с, NH); 7.43–7.61 (м, Ar); 9.41 (уш. с, NH)
2d	<i>E,Z'</i> - A	7	0.94 (т, <i>J</i> = 7.4, CH ₃); 1.53 (м, 2CH ₂); 7.48 (т, <i>J</i> = 3.0, HC=N); 11.63 (уш. с, NH)
	B	93	0.89 (т, <i>J</i> = 7.1, CH ₃); 1.44 (м, 2CH ₂); 1.73 (м, CH ₂); 4.52 (т, <i>J</i> = 6.3, H-2); 5.75 (уш. с, NH); 7.39–7.64 (м, Ar); 9.41 (уш. с, NH)
2e	<i>E,Z'</i> - A	10	1.13 (д, <i>J</i> = 6.8, 2CH ₃); 2.56 (м, CH); 7.53 (д, <i>J</i> = 3.0, HC=N); 11.56 (уш. с, NH)
	B	90	0.96 (д, <i>J</i> = 6.4, CH ₃); 1.01 (д, <i>J</i> = 6.6, CH ₃); 1.96 (м, CH); 4.32 (д, <i>J</i> = 7.4, H-2); 5.70 (уш. с, NH); 7.40–7.65 (м, Ar); 9.42 (уш. с, NH)
2f	<i>E,Z'</i> - A	11	0.94 (д, <i>J</i> = 6.7, 2CH ₃); 2.18 (м, CH); 7.62 (т, <i>J</i> = 2.8, HC=N); 11.61 (уш. с, NH)
	B	89	0.87 (д, <i>J</i> = 6.5, CH ₃); 0.89 (д, <i>J</i> = 6.7, CH ₃); 1.37 (м, CH ₂); 1.79 (м, CH); 4.62 (д, <i>J</i> = 6.4, H-2); 5.73 (уш. с, NH); 7.43–7.62 (м, Ar); 9.43 (уш. с, NH)

* Спектры сняты через 48 ч после растворения.

Спектры ЯМР ^{13}C соединений 2a–f

Соединение	Форма	Химические сдвиги, δ , м. д.*		
		C-2 или C=N	C-5 или C=O	R
2a	B	68.1	173.2	20.4 (CH ₃)
2b	B	74.6	173.2	11.1 (CH ₃); 27.0 (CH ₂)
2c	B	72.6	173.2	13.7 (CH ₃); 19.3 (CH ₂); 35.9 (CH ₂)
2d	B	72.9	173.2	13.9 (CH ₃); 21.9 (CH ₂); 28.3 (CH ₂); 33.5 (CH ₂)
2e	<i>E,Z</i> - A	150.1	159.2	19.6 (2CH ₃); 33.9 (CH)
	B	79.9	173.0	19.1 (CH ₃); 20.3 (CH ₃); 32.5 (CH)
2f	<i>E,Z</i> - A	152.3	161.8	22.1 (2CH ₃); 31.8 (CH); 48.1 (CH ₂)
	B	71.1	173.2	22.1 (CH ₃); 22.6 (CH ₃); 24.9 (CH); 42.3 (CH ₂)

* Сигналы $\text{C}_{\text{аром}}$ лежат в интервале 128.0–140.5 м. д.

Выбор между возможными *E,E'*- и *E,Z*-изомерами линейной формы **A** основан на известном различии в положении химических сдвигов атомов углерода связей C=N и C=O в спектрах ЯМР ^{13}C ; сигналы *E'*-изомера этих групп располагаются в области 145 и 170 м. д., тогда как для *Z'*-изомера эти сигналы лежат при 150 и 160 м. д. соответственно [10, 11]. Следовательно, приведенные в табл. 3 химические сдвиги атомов углерода связей C=N и C=O формы **A** соединений **2e,f** отвечают *E,Z*-пространственному расположению тиосалицилоилгидразонного фрагмента в молекуле.

Таким образом, в отличие от известных в литературе [6, 7] продуктов конденсации альдегидов с гидрамидами салициловой и антралиловой кислот, тиосалицилоилгидразоны алифатических альдегидов проявляют склонность к циклизации с образованием семичленного 1,3,4-бензотиадиазепинового цикла. Это естественное отражение значительно большей нуклеофильности атома серы SH-функции, участвующей во внутримолекулярной циклизации, по сравнению с нуклеофильностью атомов кислорода и азота OH- и NH-функций в гидразонах, полученных при использовании гидразидов салициловой и антралиловой кислот. В этом отношении тиосалицилоилгидразоны близки к исследованным нами ранее продуктам конденсации карбонильных соединений с гидрамидами тиобензойной и тиогликолевой кислот, для которых внутримолекулярная атака атомом серы по связи C=N гидразонного фрагмента приводит к образованию 1,3,4-тиадиазолинового [12] и 1,3,4-тиадиазинового [11, 13] циклов соответственно.

Определение конформационного состояния семичленного 1,3,4-бензотиадиазепинового цикла требует дополнительного изучения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Bruker AV-400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ГМДС, δ 0.05 м. д. Количественный состав таутомерных форм определялся интегрированием

соответствующих сигналов в спектрах ЯМР ¹H. Погрешность измерения ±1%. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках марки Silufol UV-254 в системе бензол–ацетон, 4:1. Гидразид тиосалициловой кислоты получен по известной методике [14].

2-Алкил-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,3,4-бензотиадиазепин-5-оны 2a–f. Смесь 1.68 г (10 ммоль) гидразида тиосалициловой кислоты и 15 ммоль альдегида в 30 мл метанола и 15 мл воды выдерживают при 25 °С в течение 2 ч. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают эфиром и сушат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. Э. Валтер, *Кольчато-цепная изомерия в органической химии*, Зинатне, Рига, 1978, 238.
2. R. E. Valters, F. Fülöp, D. Karbonits, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **64**, 251 (1995).
3. L. Lázár, F. Fülöp, *Eur. J. Org. Chem.*, **16**, 3025 (2003).
4. К. Н. Зеленин, В. В. Алексеев, *ХГС*, 851 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 708 (1992)].
5. А. Ю. Ершов, И. В. Лагода, С. И. Якимович, В. В. Пакальнис, В. В. Шаманин, *ЖОрХ*, **43**, 1742 (2007).
6. С. А. Флегонтов, З. С. Титова, А. П. Столяров, Б. И. Бузыкин, Ю. П. Китаев, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, **5**, 1014 (1979).
7. А. В. Долгарев, В. В. Лукачина, О. И. Карпова, *ЖАХ*, **29**, 721 (1974).
8. Ю. П. Китаев, Б. И. Бузыкин, *Гидразоны*, Наука, Москва, 1974. 381.
9. Н. А. Парпиев, В. Г. Юсупов, С. И. Якимович, Х. Т. Шарипов, *Ацилгидразоны и их комплексы с переходными металлами*, Фан, Ташкент, 1988, 163.
10. К. Н. Зеленин, С. В. Олейник, В. В. Алексеев, А. А. Потехин, *ЖОХ*, **71**, 1116 (2001).
11. А. Ю. Ершов, Н. В. Кошмина, *ХГС*, 1076 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 926 (2004)].
12. В. Н. Николаев, С. И. Якимович, Н. В. Кошмина, К. Н. Зеленин, В. В. Алексеев, В. А. Хрусталева, *ХГС*, 1048 (1983). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **19**, 838 (1983)].
13. А. Ю. Ершов, Н. В. Кошмина, *ХГС*, 1431 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 1317 (2001)].
14. L. Katz, L. S. Karger, W. Schroeder, M. S. Cohen, *J. Org. Chem.*, **18**, 1380 (1953).

*Институт высокомолекулярных соединений РАН,
Санкт-Петербург 199004, Россия
e-mail: ershov@hq.macro.ru*

Поступило 05.10.2007

^a*Научно-исследовательский испытательный центр
(медико-биологической защиты)
Государственного научно-исследовательского
испытательного института военной
медицины МО РФ, Санкт-Петербург 195043
e-mail: lagodai@peterstar.ru*

^b*Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург 198504, Россия
e-mail: viktoriapakalnis@mail.ru*