

А. Б. Денисова, Г. П. Андронникова

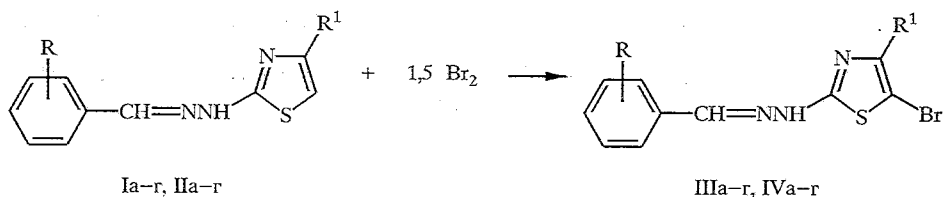
БРОМИРОВАНИЕ 4-ЗАМЕЩЕННЫХ ТИАЗОЛИЛГИДРАЗОНОВ

Осуществлено бромирование 4-фенил- и 4-метилтиазолилгидразонов в хлороформе и уксусной кислоте. При использовании 1,5 эквивалентов брома реакция протекает с образованием исключительно 5-галогенопроизводных. Выявлено влияние на ход реакции характера заместителя как в тиазольном цикле, так и в ароматическом кольце гидразонного фрагмента.

При исследовании бромирования 4-карбэтокситиазолилгидразонов нами было показано, что характер реакции зависит от количества используемого галогена. При взаимодействии гидразонов тиазола с двумя эквивалентами брома бромирование протекает как по положению 5 гетероциклического кольца, так и по метиновому атому углерода. Использование в реакции менее 1,5 эквивалентов брома обеспечивает вступление атома брома только в тиазольное кольцо [1—3].

С целью получения ряда 5-бромпроизводных тиазолилгидразонов, учитывая неоднозначность протекания процесса галогенирования, принято исследование реакции бромирования 2-(R-бензилиден)гидразино-4-фенил- и -4-метилтиазолов (I, II) бромом в различных растворителях. Исходные гидразоны получали взаимодействием соответствующих тиосемикарбазонов с бромацетофеноном или бромацетоном в этаноле.

Установлено, что характер галогенирования различных гидразонов зависит от заместителя в тиазольном цикле и в гидразонном фрагменте молекулы.



I, III R¹ = Ph; II—IV R¹ = CH₃; I—IV а R = H, б R = 3-NO₂, в R = 4-OCH₃, г R = 4-NO₂

2-Бензилиден- и 2-(3-нитробензилиден)гидразино-4-R¹-тиазолы (I, IIa,б) гладко бромуются в хлороформе при комнатной температуре с образованием 4-фенил- и 4-метил-5-бромпроизводных (III, IVa,б).

Взаимодействие (4-метоксibenзилиден)гидразино-4-R¹-тиазолов (I, IIв) с бромом в хлороформе при комнатной температуре приводит, согласно спектрам ПМР, наряду с галогенированием тиазольного цикла к бромированию фенильного кольца гидразонного фрагмента. Соединения IIIв и IVв без примесей удалось выделить лишь при взаимодействии исходных соединений с 1,2 эквивалентами брома в хлороформе при охлаждении.

Наименее реакционноспособные 2-(4-нитробензилиден)гидразинотиазолы (I, IIг) не реагировали с бромом в хлороформе при комнатной температуре и при кипячении. Соответствующие 5-бромтиазолы III, IVг были получены с низким выходом при кипячении в уксусной кислоте.

Вступление атома брома в положение 5 тиазольного цикла подтверждено данными спектроскопии ПМР (табл. 1). В предыдущих сообщениях приводится анализ спектров ПМР ряда 2-гидразино- и 2-гидразонотиазолов,

Спектры ПМР соединений I—IVa—г

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д.			Другие сигналы
	H ₅	CH=N	CH ₃	
Ia	7,35	8,05	—	7,1...7,55 (6H, м, C ₆ H ₅ , H-5), 7,6...7,95 (6H, м, C ₆ H ₅), 12,15 (1H, уш. с, NH)
Iб*	7,05	8,43	—	7,57 (5H, уш. с, C ₆ H ₅), 7,70...8,35 (3H, м, C ₆ H ₄), 8,74 (1H; уш. с, C ₆ H ₄)
Iв	7,28	7,98	—	3,80 (3H, с, OCH ₃), 7,00 (2H, д, C ₆ H ₄), 7,3...7,53 (3H, м, C ₆ H ₅), 7,65 (2H, д, C ₆ H ₄), 7,7...7,95 (2H, м, C ₆ H ₅), 11,9 (1H, уш. с, NH)
Iг*	7,10	8,40	—	7,65 (5H, уш. с, C ₆ H ₅), 8,0 (2H, д, C ₆ H ₄), 8,37 (2H, д, C ₆ H ₄)
IIa	6,37	8,03	2,19	7,35...7,72 (5H, м, C ₆ H ₅), 11,84 (1H, уш. с, NH)
IIб	6,40	8,11	2,17	7,60...8,21 (4H, м, CH=N, C ₆ H ₄), 8,42 (1H, уш. с, C ₆ H ₄), 12,03 (1H, уш. с, NH)
IIв	6,33	7,94	2,15	3,78 (3H, с, OCH ₃), 6,97 (2H, д, C ₆ H ₄), 7,57 (2H, д, C ₆ H ₄), 12,03 (1H, уш. с, NH)
IIг	6,45	8,08	2,18	7,85 (2H, д, C ₆ H ₄), 8,25 (2H, д, C ₆ H ₄), 12,11 (1H, уш. с, NH)
IIIa	—	8,08	—	7,2...7,97 (10H, м, C ₆ H ₅)
IIIб*	—	8,43	—	7,10...7,65 (5H, уш. с, C ₆ H ₅), 7,65...8,40 (3H, м, C ₆ H ₄), 8,70 (1H, уш. с, C ₆ H ₄)
IIIв	—	8,00	—	3,80 (3H, с, OCH ₃), 7,00 (2H, д, C ₆ H ₄), 7,20...7,50 (3H, м, C ₆ H ₅), 7,62 (2H, д, C ₆ H ₄), 7,70...7,95 (2H, м, C ₆ H ₅)
IIIг*	—	8,48	—	7,60 (5H, уш. с, C ₆ H ₅), 8,05 (2H, д, C ₆ H ₄), 8,42 (2H, д, C ₆ H ₄)
IVa	—	8,01	2,14	7,37...7,68 (5H, м, C ₆ H ₅)
IVб	—	8,11	2,14	7,77...8,24 (4H, м, CH=N, C ₆ H ₄), 8,42 (1H, уш. с, C ₆ H ₄), 12,01 (1H, уш. с, NH)
IVв	—	7,95	2,15	3,80 (3H, с, OCH ₃), 6,97 (2H, д, C ₆ H ₄), 7,57 (2H, д, C ₆ H ₄)
IVг	—	8,12	2,16	7,85 (2H, д, C ₆ H ₄), 8,28 (2H, д, C ₆ H ₄), 12,40 (1H, уш. с, NH)

* Спектр снят в CF₃COOD.

на основании которого было сделано отнесение сигналов протонов при C₍₅₎ гетероцикла и метиновом атоме углерода для серии тиазолилгидразонов [4].

В спектрах полученных бромированных производных IIIa—г отсутствуют синглеты протона при C₍₅₎ в области 7,1...7,4 м. д., наблюдающиеся в спектрах исходных гидразонов Ia—г. В то же время сигналы азометиновых протонов, находящиеся в более слабом поле (8,0...8,4 м. д.), оставались практически неизменными.

В спектрах ПМР 4-метилтиазолов IVa—г также наблюдается исчезновение квартета гетероциклического протона при 6,3...6,5 м. д., расщепленного на метильную группу при C₍₄₎. Одновременно дублет метильных протонов, характерный для спектров исходных гидразонов IIIa—г, превращается в трехпротонный синглет при 2,2 м. д.

Взаимодействие гидразонов I, II с более чем 1,5 эквивалентами брома в хлороформе, уксусной кислоте приводит к трудноразделимым смесям, в которых наряду с продуктами монозамещения III, IV, согласно ПМР спектрам, присутствуют продукты дизаменения, аналогично описанным в [1].

Таким образом, использование 1,2...1,5 эквивалентов брома приводит к бромированию в тиазольное кольцо.

Данные элементного анализа соединений I—IVa—г

Соединение	Найдено, % Вычислено, %				
	C	H	N	S	Br
Ia	<u>69.0</u>	<u>4.8</u>	<u>15.2</u>	<u>11.2</u>	—
	68,8	4,7	15,0	11,5	
Iб	<u>59.4</u>	<u>3.9</u>	<u>17.4</u>	<u>10.0</u>	—
	59,3	3,7	17,3	9,9	
Iв	<u>66.2</u>	<u>5.0</u>	<u>13.6</u>	<u>10.2</u>	—
	66,0	4,9	13,6	10,4	
Iг	<u>59.0</u>	<u>4.0</u>	<u>17.8</u>	<u>10.1</u>	—
	59,3	3,7	17,3	9,9	
IIa	<u>61.0</u>	<u>5.2</u>	<u>19.6</u>	<u>15.0</u>	—
	60,8	5,1	19,3	14,8	
IIб	<u>50.2</u>	<u>3.9</u>	<u>21.3</u>	<u>12.5</u>	—
	50,4	3,8	21,4	12,2	
IIв	<u>58.5</u>	<u>5.5</u>	<u>17.3</u>	<u>13.2</u>	—
	58,3	5,3	17,0	13,0	
IIг	<u>50.3</u>	<u>4.0</u>	<u>21.7</u>	<u>12.4</u>	—
	50,4	3,8	21,4	12,2	
IIIa	<u>53.9</u>	<u>3.0</u>	<u>12.0</u>	<u>8.4</u>	<u>22.6</u>
	53,6	3,4	11,7	8,9	22,3
IIIб	<u>48.0</u>	<u>3.0</u>	<u>14.2</u>	<u>8.3</u>	<u>20.0</u>
	47,7	2,8	13,9	8,0	19,8
IIIв	<u>52.8</u>	<u>3.9</u>	<u>11.1</u>	<u>8.6</u>	<u>20.9</u>
	52,6	3,6	10,8	8,3	20,6
IIIг	<u>47.9</u>	<u>3.1</u>	<u>14.1</u>	<u>8.3</u>	<u>19.9</u>
	47,7	2,8	13,9	8,0	19,8
IVa	<u>44.9</u>	<u>3.6</u>	<u>11.5</u>	<u>11.1</u>	<u>27.3</u>
	44,6	3,4	11,2	10,8	27,0
IVб	<u>39.0</u>	<u>3.0</u>	<u>16.7</u>	<u>9.6</u>	<u>27.3</u>
	38,7	2,7	16,4	9,4	23,4
IVв	<u>44.5</u>	<u>4.0</u>	<u>13.2</u>	<u>10.0</u>	<u>24.7</u>
	44,2	3,7	12,9	9,8	24,5
IVг	<u>38.9</u>	<u>2.9</u>	<u>16.6</u>	<u>9.6</u>	<u>23.5</u>
	38,7	2,7	16,4	9,4	23,4

Более высокая скорость бромирования гидразонов 4-метилтиазолов, по сравнению с 4-фенилзамещенными производными, связана с электронодонорным влиянием метильной группы, облегчающим вступление атома брома в гетероцикл. Выявлена определенная зависимость скорости реакции от характера заместителя в ароматическом кольце гидразонного фрагмента. Например, более высокая реакционная способность 2-(*n*-метоксифенилиден)гидразинотиазолов I, IIв и пониженная активность *n*-нитробензилиденпроизводных I, IIг свидетельствуют о передаче этого влияния через протяженную цепь π — π — p — π сопряжения ароматического кольца, группы C=N, аминного атома азота и тиазольного цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборах Bruker WP-80 (80, 13 МГц) и Tesla-567A (100 МГц), внутренний стандарт TMS. ИК спектры записаны на приборе IR-75 в таблетках KBr. Масс-спектры получены на приборе Varian MAT-311A, ускоряющее напряжение 3 кВ; энергия ионизирующего излучения 70 эВ. Контроль протекания реакций и чистоту веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системах хлороформ и хлороформ—этанол, 9 : 1.

Данные элементного анализа соответствуют расчетным (табл. 2).

Общая методика получения 2-(*R*-бензилиденгидразино)-4-*R*¹-тиазолов (Ia—г, IIa—г). К раствору 0,01 моль соответствующего тиосемикарбазона в этаноле добавляют 0,013 моль галогенкетона (бромацетона — для соединений Ia—г или бромацетона в случае соединений IIa—г). Смесь кипятят 1 ч, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, высушивают, суспендируют в воде и обрабатывают концентрированным раствором аммиака до pH 9. Свободное основание гидразона отфильтровывают, промывают водой, сушат, перекристаллизовывают из этанола.

2-Бензилиденгидразино-4-фенилтиазол (Ia, C₁₆H₁₃N₃S). Выход 90%, T_{пл} 220 °C, R_f 0,3 (хлороформ); масс-спектр, *m/z* (I > 10%): M⁺ 279 (72,4), 176 (100), 134 (78), 104 (14). ИК спектр: 3440, 3300 (NH), 1595, 1590 (C=N), 1550 см⁻¹ (NH).

2-(3-Нитробензилиден)гидразино-4-фенилтиазол (Iб, C₁₆H₁₂N₄O₂S). Выход 95%, T_{пл} 215 °C, R_f 0,55 (хлороформ—этанол, 9 : 1); масс-спектр, *m/z* (I > 10%): M⁺ 324 (70,9), 176 (99,1), 134 (100), 104 (12,9). ИК спектр: 3240 (NH), 1580 (C=N), 1520, 1340 см⁻¹ (NO₂).

2-(4-Метоксибензилиден)гидразино-4-фенилтиазол (Iв, C₁₇H₁₅N₃OS). Выход 87%, T_{пл} 196 °C, R_f 0,25 (хлороформ—этанол); масс-спектр, *m/z* (I > 10%): M⁺ 309 (27,6), 176 (100), 134 (54,6). ИК спектр: 3180, 3110 (NH), 1600, 1560 (C=N), 1520 см⁻¹ (NH).

2-(4-Нитробензилиден)гидразино-4-фенилтиазол (Iг, C₁₆H₁₂N₄O₂S). Выход 89%, T_{пл} 250 °C, R_f 0,25 (хлороформ—этанол, 9 : 1); масс-спектр, *m/z* (I > 10%): M⁺ 324 (98,1), 175 (21), 134 (100), 104 (12). ИК спектр: 3295 (NH), 1580 (C=N), 1540, 1320 см⁻¹ (NO₂).

2-Бензилиденгидразино-4-метилтиазол (IIa, C₁₁H₁₁N₃S). Выход 76%, T_{пл} 184 °C, R_f 0,24 (хлороформ). ИК спектр: 3180, 3160, 3080 (NH), 1610, 1570 см⁻¹ (C=N).

2-(3-Нитробензилиден)гидразино-4-метилтиазол (IIб, C₁₁H₁₀N₄O₂S). Выход 81%, T_{пл} 204 °C, R_f 0,3 (хлороформ). ИК спектр: 3155, 3120, 3050 (NH), 1575 (C=N), 1530, 1360 см⁻¹ (NO₂).

2-(4-Метоксибензилиден)гидразино-4-метилтиазол (IIв, C₁₂H₁₃N₃OS). Выход 86%, T_{пл} 170 °C, R_f 0,08 (хлороформ). ИК спектр: 3200, 3030 (NH), 1570 (C=N), 1510 см⁻¹ (NH).

2-(4-Нитробензилиден)гидразино-4-метилтиазол (IIг, C₁₁H₁₀N₄O₂S). Выход 89%, T_{пл} 240 °C, R_f 0,1 (хлороформ). ИК спектр: 3440, 3030 (NH), 1570 (C=N), 1510, 1340 см⁻¹ (NO₂).

2-Бензилиденгидразино-4-фенил-5-бромтиазол (IIIa, C₁₆H₁₂BrN₃S). К раствору 0,56 г (2 ммоль) гидразона Ia в 30 мл сухого хлороформа добавляют по каплям 1,55 мл (3 ммоль) предварительно приготовленного раствора брома в хлороформе (1 мл брома в 10 мл раствора). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 3 ч, затем добавляют 50 мл гептана. Выпавший осадок IIIa отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Сухой осадок суспендируют в воде, обрабатывают раствором концентрированного аммиака до pH 8. Суспензию перемешивают, отфильтровывают, промывают водой, высушивают, осадок пересаждают из хлороформа гептаном. Выход 65%, T_{пл} 114 °C, R_f 0,35 (хлороформ); масс-спектр, *m/z* (I > 10%): M⁺ 357 (33,6), 369 (32,6), 279 (70), 254 (30), 256 (29,7), 176 (100), 174 (66,7), 134 (77,3), 89 (27). ИК спектр: 3450 (NH), 1598, 1575 (C=N), 1565 см⁻¹ (NH).

2-(3-Нитробензилиден)гидразино-4-фенил-5-бромтиазол (IIIб, C₁₆H₁₁BrN₄O₂S) получают с выходом 80% аналогично соединению IIIa. T_{пл} 145 °C (разл.), R_f 0,5 (хлороформ—этанол, 9 : 1). ИК спектр: 3450, 3060 (NH), 1580 (C=N), 1530, 1350 (NO₂), 1580 см⁻¹ (C—Br).

2-(4-Метоксибензилиден)гидразино-4-фенил-5-бромтиазол (IIIв, C₁₇H₁₄BrN₃S). К раствору 0,5 г (1,6 ммоль) гидразона Iв в 20 мл хлороформа при охлаждении (-15...-10 °C) добавляют по каплям 1 мл (2 ммоль) раствора брома в хлороформе (1 мл брома в 10 мл раствора). Реакционную массу перемешивают 15 мин, затем добавляют 50 мл охлажденного гептана. Выпавший осадок гидробромида IIIв отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Сухой остаток суспендируют в воде, подщелачивают аммиаком до pH 8, отфильтровывают, промывают водой, сушат и пересаждают из хлороформа гептаном. Выход 75%, T_{пл} 130 °C, R_f 0,3 (хлороформ—этанол, 9 : 1). ИК спектр: 3300 (NH), 1600, 1565 (CN), 1515 см⁻¹ (NH).

2-(4-Нитробензилиден)гидразино-4-фенил-5-бромтиазол (IIIг, C₁₆H₁₁BrN₄S). К раствору 0,35 г (1 ммоль) соединения Iг в 30 мл ледяной уксусной кислоты добавляют по каплям 0,85 мл (1,6 ммоль) раствора брома в уксусной кислоте (1 мл брома в 10 мл раствора). Реакционную массу кипятят 2 ч, затем охлаждают и выливают в 50 мл холодной дистиллированной воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают большим количеством воды, сушат, пересаждают из хлороформа гептаном. Выход 51%, T_{пл} 180 °C, R_f 0,25 (хлороформ—этанол, 9 : 1). ИК спектр: 3430, 3080 (NH), 1580 (C=N), 1560, 1325 см⁻¹ (NO₂).

2-Бензилиденгидразино-4-метил-5-бромтиазол (IVa, $C_{11}H_{10}BrN_3S$) получают аналогично соединению IIIa. Время реакции 1 ч. Выход 87%, $T_{пл}$ 138 °C, R_f 0,3 (хлороформ). ИК спектр: 3185, 3170 (NH), 1610, 1585 (C=N), 560 cm^{-1} (C—Br).

2-(3-Нитробензилиден)гидразино-4-метил-5-бромтиазол (IVб, $C_{11}H_9BrN_4O_2S$) получают аналогично соединению IVa с выходом 89%, $T_{пл}$ 176 °C (разл.), R_f 0,3. ИК спектр: 3430, 3155 (NH), 1580 (C=N), 1530, 1360 (NO₂), 560 cm^{-1} (C—Br).

2-(4-Метоксибензилиден)гидразино-4-метил-5-бромтиазол (IVв, $C_{12}H_{12}BrN_3OS$) получают с выходом 80% аналогично соединению IIIв. $T_{пл}$ 130 °C, R_f 0,25 (хлороформ). ИК спектр: 3180, 3070 (NH), 1605 (C=N), 1510 (NH), 585 cm^{-1} (C—Br).

2-(4-Нитробензилиден)гидразино-4-метил-5-бромтиазол (IVг, $C_{11}H_9BrN_4O_2S$) получают с выходом 56% аналогично соединению IIIг. $T_{пл}$ 180 °C (разл.), R_f 0,3 (хлороформ). ИК спектр: 3440, 3120 (NH), 1585 (C=N), 1570, 1340 cm^{-1} (NO₂).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Усольцева С. В., Андронникова Г. П., Шевырин В. А. // ХГС. — 1993. — № 2. — С. 257.
2. Андронникова Г. П., Денисова А. Б., Усольцева С. В., Лебедев А. Т. // ЖОрХ. — 1992. — Т. 28. — С. 2623.
3. Усольцева С. В., Андронникова Г. П. // Тез. докл. Всесоюз. конф. по химии азотсодержащих гетероцикл. соед. — Черноголовка, 1991. — Ч. 2. — С. 172.
4. Усольцева С. В., Андронникова Г. П., Николаева С. Л. // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27. — С. 2445.

Уральский государственный технический
университет — УПИ, Екатеринбург 620002

Поступило в редакцию 01.03.95