

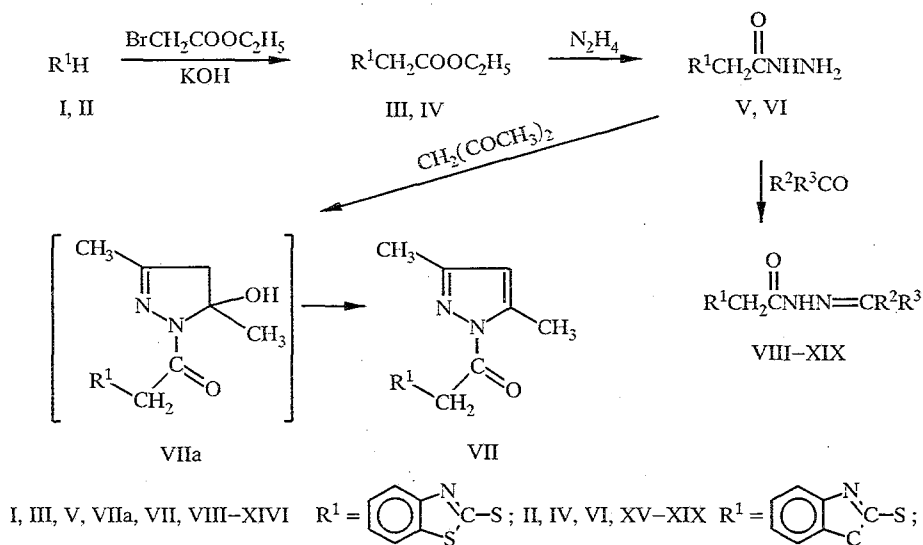
А. Рутавичюс, С. Валулене, З. Куодис

**ИЗОМЕРИЯ ГИДРАЗОНОВ (БЕНЗОТИАЗОЛ-2-ИЛТИО)-
И (БЕНЗОКСАЗОЛ-2-ИЛТИО)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ**

Методом спектроскопии ПМР показано, что гидразоны (бензотиазол-2-илтио)- и (бензоксазол-2-илтио)уксусной кислоты существуют в растворах как равновесные смеси стереоизомерных форм за счет конформационной и геометрической изомерии.

Z',E'-Изомеризация гидразидов [1] и гидразонов [2] алифатических кислот, а также бензоилгидразонов [3] за счет заторможенного вращения вокруг амидной связи C—N изучена достаточно подробно. Однако упомянутой изомерии не наблюдалось в полученных нами гидразонах (бензимидазол-2-илтио)уксусной кислоты [4].

В настоящей работе 2-меркаптобензотиазол (I) и 2-меркаптобензоксазол (II) при нагревании в изопропаноле и в присутствии едкого кали взаимодействуют с этиловым эфиром монобромуксусной кислоты, образуя соответствующие этиловые эфиры III, IV, которые без выделения легко вступают в реакцию с гидразингидратом, образуя гидразиды V, VI. Последние конденсируются с альдегидами и кетонами, образуя ацилгидразоны VIII—XIX.



VIII $\text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ IX $\text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = p\text{-}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$; X, XV $\text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = m\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$;
 XI, XVIII $\text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = 2,4\text{-}(\text{HO})_2\text{C}_6\text{H}_3$; XII $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{C}_3\text{H}_7$; XIII $\text{R}^2 = \text{CH}_3,$
 $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, XIV $\text{R}^2 + \text{R}^3 = (-\text{CH}_2-)_5$; XVI $\text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = o\text{-BrC}_6\text{H}_4$;
 XVII $\text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = 2,3\text{-}(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$; XIX $\text{C}(\text{R}^2 + \text{R}^3) = c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{-NCH}_3$

Гидразоны VIII—XIX могут существовать в виде четырех стереоизомерных форм за счет геометрической *син*-, *анти*-изомерии относительно C=N связи (*E*, *Z*) и конформационной (поворотной) изомерии за счет заторможенного вращения вокруг амидной связи N—CO (*E'*, *Z'*).

Ацилгидразоны VIII—XIX в растворах ДМСО существуют в виде смеси двух стереоизомеров, что следует из удвоения сигналов =CH, CH₂CO и NH протонов в спектрах ПМР, которые коалесцируют при нагревании растворов до 120 °С. Удвоение сигналов может быть в принципе вызвано заторможенным вращением не только вокруг N—CO, но и вокруг N—N связи, тем более, что в некоторых гидразонах [2] барьер вращения вокруг N—N связи довольно высок. Для выяснения этого явления в качестве модельного соединения был получен циклический гидразон VII, в котором исключается геометрическая изомерия и вращение вокруг N—N связи.

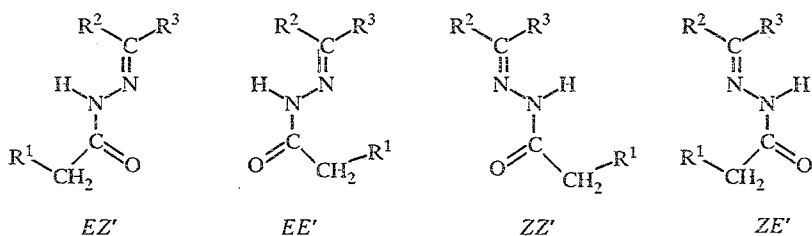
Известно [5], что взаимодействие β-дикетонов с ацилгидразидами приводит к образованию гидразонов, имеющих строение 1-ацил-5-окси-пиразолидина (VIIa). При изучении спектра ПМР продукта конденсации гидразида (бензотиазол-2-илтио)уксусной кислоты с ацетилацетоном было выявлено, что реакция не останавливается на стадии 1-ацил-5-окси-пиразолидина (VIIa), а образуется пиразол VII за счет отщепления воды. Сигналы протонов метильных групп при связях C=N и C=C находятся соответственно при 2,38 и 2,15 м. д., сигналы протонов групп CH₂CO имеют вид двух синглетов при 4,16 и 4,78 м. д., а сигнал протонов =CH группы обнаруживается при 6,16 м. д. Полоса поглощения карбонильной группы пиразола VII в ИК спектре смещена до 1720 см⁻¹, в то время как полосы поглощения карбонильной группы гидразонов VIII—XVIII находятся в области 1670...1680 см⁻¹. Нагревание пиразола VII в растворе ДМСО до 120 °С не вызывает коалесценции сигналов группы CH₂CO. Это означает, что амидная связь N—CO в пиразоле VII, вступая в сопряженную систему с пиразольным кольцом, приобретает более высокий барьер вращения по сравнению с гидразонами VIII—XIX.

Аналогично литературным данным [1, 2], химический сдвиг сигналов протонов CH₂CO и NH групп Z'-конформера в гидразонах VIII—XIX лежит в более сильном поле, а сигнал протонов группы =CH- в более слабом по сравнению с сигналом в E'-изомере.

Таблица 1

Характеристики гидразонов VII—XIX

Соединение	Брутто-формула	T _{пл.} °С	Выход, %
VII	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ OS ₂	107...108	83
VIII	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ OS ₂	156...157	85
IX	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ OS ₂	173...174	54
X	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₃ S ₂	179	58
XI	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃ S ₂	210	67
XII	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ OS ₂	91...92	78
XIII	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ OS ₂	88...90	59
XIV	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ OS ₂	148...150	56
XV	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₄ S	153...154	65
XVI	C ₁₆ H ₁₂ BrN ₃ O ₂ S	183...186	71
XVII	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	173...175	70
XVIII	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	>170 (разл.)	78
XIX	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	129...131	59



Из таблицы 2 видно, что равновесие полученных гидразонов в растворах сильнополярного ДМСО сдвинуто в сторону E' -изомера, за исключением гидразонов XI и XVIII. Известно [1], что ацилгидразоны способны к

Таблица 2

Данные спектров ПМР соединений V—XIX

Соединение	Растворитель	Химические сдвиги, δ , м. д.				E' -изомер, %
		$CH_2C=O$, с	$=CH$, с	NH, с	другие сигналы	
V	ДМФА-D ₇	4,11	—	—	—	—
VI	ДМФА-D ₇	4,07	—	—	—	—
VII	ДМСО-D ₆	4,16 (Z') 4,78 (E')	6,16	—	2,15 (3H, с, $CH_3C=O$) 2,38 (3H, с, $CH_3C=N$)	55
VIII	ДМСО-D ₆	4,22 (Z')	7,93 (E')	11,53 (Z')	—	65
		4,62 (E')	8,13 (Z')	11,67 (E')	—	
	CDCl ₃	3,98 (Z')	7,69 (E')	9,93 (Z')	—	57
		4,58 (E')	7,93 (Z')	11,04 (E')	—	
IX	ДМСО-D ₆	4,40 (E')	—	—	—	100
		4,20 (Z')	—	11,33 (Z')	2,91 (6H, с, CH_3)	
X	ДМСО-D ₆	4,59 (E')	—	11,44 (E')	—	55
		4,29 (Z')	—	11,89 (Z')	—	
XI	ДМСО-D ₆	4,67 (E')	—	12,02 (E')	—	65
		4,22 (Z')	8,13 (E')	11,33 (Z')	—	
XII	ДМСО-D ₆	4,58 (E')	8,27 (Z')	11,71 (E')	—	43
		4,22 (Z')	—	10,29 (Z')	0,82 (6H, т, CH_3)	
XIII	CDCl ₃	4,49 (E')	—	10,51 (E')	—	62
		3,98 (Z')	—	9,36 (ум.)	—	
	CCl ₄	4,49 (E')	—	10,67 (E')	0,81 (6H, т, CH_3)	100
		4,47 (E')	—	10,62 (E')	—	
XIV	ДМСО-D ₆	4,51 (E')	—	10,62 (E')	—	100
		4,18 (Z')	—	10,22 (Z')	—	
XV	ДМСО-D ₆	4,47 (E')	—	10,40 (E')	—	53
		4,44 (E')	—	10,53 (E')	—	
XVI	ДМСО-D ₆	4,14 (Z')	—	10,49 (Z')	—	100
		4,47 (E')	—	10,60 (E')	—	
XVII	ДМСО-D ₆	3,91 (Z')	—	—	—	27
		4,51 (E')	—	—	—	
XVIII	ДМСО-D ₆	4,18 (Z')	—	11,67 (Z')	—	68
		4,56 (E')	—	11,80 (E')	—	
XIX	ДМСО-D ₆	4,16 (Z')	—	11,71 (Z')	—	68
		4,51 (E')	—	11,87 (E')	—	
XX	ДМСО-D ₆	4,11 (Z')	8,13 (E')	—	3,67 (6H, д, CH_3)	62
		4,51 (E')	8,29 (Z')	—	—	
XXI	ДМСО-D ₆	4,18 (Z')	8,16 (E')	—	—	44
		4,56 (E')	8,24 (Z')	—	—	
XXII	ДМСО-D ₆	4,16 (Z')	—	10,49 (Z')	2,15 (3H, с, CH_3)	54
		4,51 (E')	—	10,60 (E')	—	
XXIII	C ₆ D ₆	4,44 (E')	—	—	1,82 (3H, с, CH_3)	100

образованию межмолекулярных водородных связей (ММВС). Растворители, способные к образованию ММВС с растворенным веществом, благоприятствуют изомеру, у которого способность к самоассоциации меньше. Ясно, что в растворах ДМСО способность к самоассоциации больше у Z' -изомера. Исключение представляют гидразоны XI и XVIII, в растворах которых преобладает Z' -изомер. Этот факт указывает на то, что способность к самоассоциации в данном случае больше у E' -изомера, что обеспечивается, по-видимому, 2,4-дигидроксибензильным фрагментом, имеющимся в гидразонах XI и XVIII. Увеличение доли Z' -изомера в растворах малополярного хлороформа подтверждает более высокую его способность к самоассоциации по сравнению с E' -конформером. Однако в неполярных растворителях (бензол, CCl_4) гидразоны VIII, XII, XIII и XIX существуют только в E' -форме. На основании литературных данных [2] можно предположить, что в неполярных растворителях реализуется система $\pi-p-\pi$ -сопряжения копланарного $C=N-N-C=O$ фрагмента. Альтернативный Z' -изомер дестабилизирован диполь-дипольным отталкиванием атомов кислорода и иминного азота.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на спектрометре UR-10 в виде таблеток КВг, спектры ПМР — на спектрометре Hitachi R-22 (90 МГц), внутренний стандарт ГМДС. Количественные определения проводили на основании спектров ПМР пятикратным интегрированием сигнала группы CH_2CO .

Данные элементного анализа соединений V—XIX на C, H и S соответствуют расчетным.

Гидразид (бензотиазол-2-илтио)уксусной кислоты (V). В смесь 150 мл изопропанола и 100 мл диоксана добавляют раствор 14 г (0,25 моль) едкого кали в 10 мл воды, 42 г (0,25 моль) 2-меркаптобензотиазола и при перемешивании по каплям 40,2 г (0,25 моль) этилового эфира монобромуксусной кислоты, после чего смесь перемешивают 1,5 ч при 70 °С. Выпавший КВг отфильтровывают, в полученный раствор при 35 °С добавляют 75 мл гидразингидрата, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают изопропанолом. Выход 78%, $T_{пл}$ 163...165 °С.

Гидразид (бензоксазол-2-илтио)уксусной кислоты (VI). Аналогично предыдущему синтезу исходя из 37,8 г (0,25 моль) 2-меркаптобензоксазола получают гидразид VI с выходом 92%, $T_{пл}$ 139...140 °С.

1-(Бензотиазол-2-илтио)ацетил-3,5-диметилпиразол (VII). Смесь 2,4 г (10 ммоль) гидразида V и 40 мл ацетилацетона нагревают 1,5 ч при 80 °С, ацетилацетон частично отгоняют, выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают водой.

(Бензотиазол-2-илтио)ацетилгидразон бензальдегида (VIII). Смесь 2,4 г (10 ммоль) гидразида V, 40 мл диоксана и 1,06 г (10 ммоль) бензальдегида нагревают до 45 °С и перемешивают еще 2 ч при комнатной температуре, диоксан частично отгоняют, кристаллы отфильтровывают и промывают эфиром.

(Бензотиазол-2-илтио)ацетилгидразон *n*-диметиламинобензальдегида (IX). Смесь 2,4 г (10 ммоль) гидразида V, 40 мл диоксана и 1,49 г (10 ммоль) *n*-диметиламинобензальдегида нагревают 1,5 ч при 50 °С, охлаждают, кристаллы отфильтровывают и промывают эфиром.

(Бензотиазол-2-илтио)ацетилгидразон *m*-нитробензальдегида (X). Смесь 2,4 г (10 ммоль) гидразида V, 40 мл диоксана и 1,51 г (10 ммоль) *m*-нитробензальдегида нагревают 1,5 ч при 50 °С, диоксан частично отгоняют, разбавляют петролейным эфиром, кристаллы отфильтровывают и промывают эфиром.

(Бензотиазол-2-илтио)ацетилгидразон 2,4-дигидроксибензальдегида (XI) получают из 2,4 г (10 ммоль) гидразида V, 40 мл диоксана и 1,38 г (10 ммоль) 2,4-дигидроксибензальдегида по методике, описанной для гидразона X.

(Бензотиазол-2-илтио)ацетилгидразон 4-гептанона (XII). Смесь 2,4 г (10 ммоль) гидразида V, 40 мл диоксана и 1,14 г (10 ммоль) 4-гептанона перемешивают 1 ч при 40 °С и 2 ч при комнатной температуре, диоксан частично отгоняют, разбавляют водой, кристаллы отфильтровывают и промывают эфиром.

(Бензотиазол-2-илтио)ацетилгидразон 5-гексен-2-она (XIII) получают из 2,4 г (10 ммоль) гидразида V, 40 мл диоксана и 0,98 г (10 ммоль) 5-гексен-2-она по методике, описанной для гидразона X.

Аналитические характеристики полученных соединений V—XIX

Соединение	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
	C	H	S		C	H	S
V	45,0	3,9	26,6	C ₉ H ₉ N ₃ OS ₂	45,2	3,8	26,8
VI	48,5	4,0	14,5	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S	48,4	4,1	14,4
VII	55,6	4,2	21,3	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ OS ₂	55,4	4,3	21,1
VIII	58,6	3,9	19,4	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ OS ₂	58,7	4,0	19,6
IX	58,5	4,8	17,4	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ OS ₂	58,4	4,9	17,3
X	51,6	3,2	17,5	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₃ S ₂	51,6	3,2	17,2
XI	53,6	3,6	17,7	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃ S ₂	53,5	3,6	17,8
XII	57,5	6,2	19,3	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ OS ₂	57,3	6,3	19,1
XIII	56,3	5,5	20,2	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ OS ₂	56,4	5,4	20,1
XIV	56,3	5,3	20,1	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ OS ₂	56,4	5,4	20,1
XV	53,7	3,6	9,3	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₄ S	53,9	3,4	9,0
XVI	49,2	3,2	8,0	C ₁₆ H ₁₂ BrN ₃ O ₂ S	49,2	3,1	8,2
XVII	58,3	4,5	8,5	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	58,2	4,6	8,6
XVIII	56,1	3,7	9,4	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	56,0	3,8	9,3
XIX	56,4	5,5	10,0	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	56,6	5,7	10,1

(Бензотиазол-2-илтио)ацетилгидразон циклогексанона (XIV) получают из 2,4 г (10 ммоль) гидразида V, 40 мл диоксана и 0,98 г (10 ммоль) циклогексанона по методике, описанной для гидразона X.

(Бензоксазол-2-илтио)ацетилгидразон *m*-нитробензальдегида (XV) получают из 4,46 г (20 ммоль) гидразида VI, 80 мл диоксана и 3,02 г (20 ммоль) *m*-нитробензальдегида по методике, описанной для гидразона X.

(Бензоксазол-2-илтио)ацетилгидразон *o*-бромбензальдегида (XVI). Смесь 6,69 г (30 ммоль) гидразида VI, 100 мл диоксана и 5,55 г (30 ммоль) *o*-бромбензальдегида нагревают до 30 °С и перемешивают еще 2 ч при комнатной температуре, кристаллы отфильтровывают и промывают эфиром.

(Бензоксазол-2-илтио)ацетилгидразон 2,3-диметоксибензальдегида (XVII). Смесь 4,46 г (20 ммоль) гидразида VI, 100 мл диоксана и 3,3 г (20 ммоль) 2,3-диметоксибензальдегида перемешивают 2 ч при 30 °С, разбавляют петролевым эфиром, кристаллы отфильтровывают и промывают эфиром.

(Бензоксазол-2-илтио)ацетилгидразон 2,4-дигидроксибензальдегида (XVIII) получают из 4,46 г (20 ммоль) гидразида VI, 80 мл диоксана и 2,76 г (20 ммоль) 2,4-дигидроксибензальдегида по методике, описанной для гидразона XVII.

(Бензоксазол-2-илтио)ацетилгидразон *N*-метилпиперидона (XIX). Смесь 4,46 г (20 ммоль) гидразида VI, 80 мл диоксана и 2,23 г (20 ммоль) *N*-метилпиперидона нагревают до 60 °С и перемешивают при комнатной температуре 2 ч. Диоксан частично отгоняют, разбавляют петролевым эфиром, кристаллы отфильтровывают и промывают малым количеством ацетона, а затем — эфира.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бежан И. П., Хрусталева В. А., Зеленин К. Н., Николаев Б. П. // ЖОрХ. — 1978. — Т. 14. — С. 754.
2. Зеленин К. Н., Линсон В. В., Потехин А. А., Бежан И. П., Хрусталева В. А., Лобанов П. С. // ЖОрХ. — 1978. — Т. 14. — С. 490.
3. Якимович С. И., Николаев В. Н., Афонина О. А. // ЖОрХ. — 1979. — Т. 15. — С. 922.
4. Рутаващюс А. Й., Валулене С. П. // Труды АН ЛитССР. Сер. Б. — 1986. — Т. 4(155). — С. 61.
5. Юсупов В. Г., Якимович С. И., Насирдинов С. Д., Паршиев Н. А. // ЖОрХ. — 1980. — Т. 16. — С. 415.