

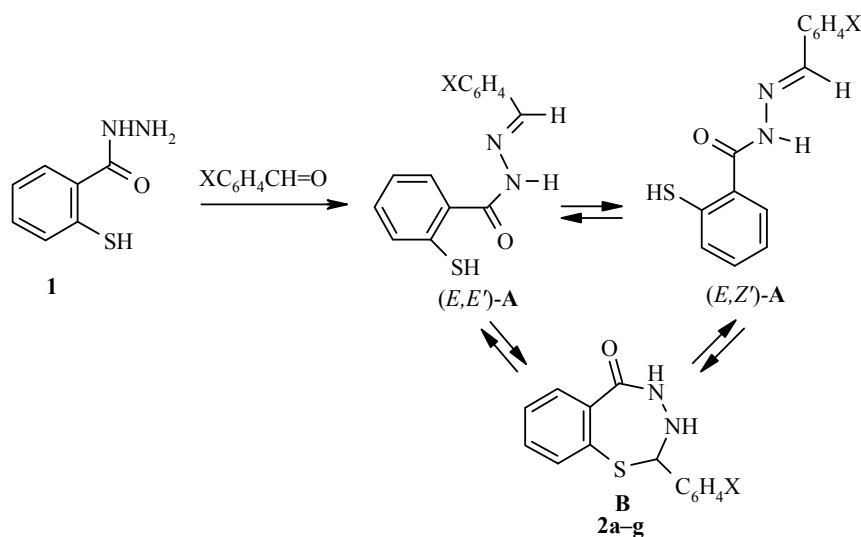
Б. В. Черница, А. Ю. Ершов*, В. А. Дорошенко, С. И. Якимович^а,
И. В. Лагода^б, И. В. Зерова^а, В. В. Пакальнис^а, В. В. Шаманин

КОЛЬЧАТО-ЦЕПНАЯ ТАУТОМЕРИЯ
2-МЕРКАПТОБЕНЗОИЛГИДРАЗОНОВ АРОМАТИЧЕСКИХ
АЛЬДЕГИДОВ

Методом спектроскопии ЯМР ¹H показано, что 2-меркаптобензоилгидразоны ароматических альдегидов 2-HSC₆H₄CONHN=CHC₆H₄X (X = 4-NO₂, 3-NO₂, 4-Br, H, 4-Me, 4-MeO, 4-Me₂N) существуют в растворе ДМСО-d₆ в виде таутомерной смеси линейной и циклической бензо-1,3,4-тиадиазепиновой форм. Линейная гидразонная форма представлена (E,Z)-конформационными изомерами, отличающимися расположением относительно амидной связи C-N. Показано, что логарифмы констант таутомерного равновесия K_T коррелируют с σ-константами заместителей в ароматическом ядре.

Ключевые слова: бензо-1,3,4-тиадиазепины, 2-меркаптобензоилгидразоны, кольчато-цепная таутомерия, уравнение Гаммета.

Ранее было показано, что 2-меркаптобензоилгидразоны алифатических альдегидов существуют в растворах в виде таутомерной смеси линейной и циклической бензо-1,3,4-тиадиазепиновой форм; положение равновесия определяется эффективным объёмом концевой алкильной заместителя [1].



Целью данной работы, являющейся продолжением предыдущих исследований, было изучение строения продуктов конденсации гидразида 2-меркаптобензойной кислоты с серией ароматических альдегидов, а также влияния электронных свойств заместителя в ароматическом кольце альдегидной составляющей на положение таутомерного равновесия.

Соединения **2a–g** были получены с выходами 65–90% после непродолжительного выдерживания эквимольных количеств гидразида 2-меркаптобензойной кислоты **1** и соответствующего ароматического альдегида в метанольном растворе при 25 °С (см. табл. 1 и экспериментальную часть).

В спектрах ЯМР ¹H растворов в ДМСО-d₆ всех синтезированных соединений имеются сигналы, отвечающие как линейной **A**, так и циклической

Таблица 1

Физико-химические характеристики соединений **2a–g** и **3a–g**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2a	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	<u>55.87</u>	<u>3.60</u>	<u>13.89</u>	207–209	80
		55.80	3.68	13.95		
2b	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	<u>55.76</u>	<u>3.73</u>	<u>14.04</u>	206–208	85
		55.80	3.68	13.95		
2c	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₂ OS	<u>50.21</u>	<u>3.27</u>	<u>8.41</u>	189–191	70
		50.16	3.31	8.36		
2d	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ OS	<u>65.67</u>	<u>4.67</u>	<u>11.02</u>	161–163	75
		65.60	4.72	10.93		
2e	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ OS	<u>66.58</u>	<u>5.28</u>	<u>10.30</u>	174–176	85
		66.64	5.22	10.36		
2f	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	<u>63.01</u>	<u>4.86</u>	<u>9.82</u>	166–168	80
		62.92	4.93	9.78		
2g	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ OS	<u>64.24</u>	<u>5.67</u>	<u>13.98</u>	170–172	65
		64.19	5.72	14.04		
3a	C ₂₈ H ₂₀ N ₆ O ₆ S ₂	<u>55.93</u>	<u>3.41</u>	<u>13.92</u>	258–260	90
		55.99	3.36	13.99	257–258 [2]	
3b	C ₂₈ H ₂₀ N ₆ O ₆ S ₂	<u>56.04</u>	<u>3.30</u>	<u>14.04</u>	261–263	90
		55.99	3.36	13.99	263–264 [2]	
3c	C ₂₈ H ₂₀ Br ₂ N ₄ O ₂ S ₂	<u>50.28</u>	<u>2.96</u>	<u>8.43</u>	234–236	80
		50.31	3.02	8.38		
3d	C ₂₈ H ₂₂ N ₄ O ₂ S ₂	<u>65.91</u>	<u>4.29</u>	<u>11.05</u>	220–222	85
		65.86	4.34	10.97		
3e	C ₃₀ H ₂₆ N ₄ O ₂ S ₂	<u>66.94</u>	<u>4.91</u>	<u>10.38</u>	237–240	90
		66.89	4.86	10.40		
3f	C ₃₀ H ₂₆ N ₄ O ₄ S ₂	<u>63.07</u>	<u>4.64</u>	<u>9.77</u>	254–256	80
		63.14	4.59	9.82	252–253 [2]	
3g	C ₃₂ H ₃₂ N ₆ O ₂ S ₂	<u>64.35</u>	<u>5.36</u>	<u>14.12</u>	239–240	75
		64.40	5.40	14.08	241–243 [2]	

Таблица 2
1405

Спектры ЯМР ¹Н соединений 2а–g

Соединение	Таутомерный состав, %	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)		K _T = [B]/[A]*
		HC=N, с или H-2, д	NH	
2a	(E,E')-A (6)	8.38	12.30 (уш. с)	0.754
	(E,Z')-A (51)	8.45	12.18 (уш. с)	
	B (43)	5.92 (J = 6.2)	6.41 (д. д, J = 6.2, J = 2.5), 9.70 (д, J = 2.5)	
2b	(E,E')-A (6)	8.31	12.27 (уш. с)	0.695
	(E,Z')-A (53)	8.48	12.17 (уш. с)	
	B (41)	5.95 (J = 6.6)	6.43 (д. д, J = 6.6, J = 2.7), 9.71 (д, J = 2.7)	
2c	(E,E')-A (9)	8.10	12.08 (уш. с)	0.587
	(E,Z')-A (54)	8.33	11.95 (уш. с)	
	B (37)	5.74 (J = 6.8)	6.26 (д. д, J = 6.8, J = 3.0), 9.62 (д, J = 3.0)	
2d	(E,E')-A (10)	8.13	12.02 (уш. с)	0.408
	(E,Z')-A (61)	8.36	11.88 (уш. с)	
	B (29)	5.73 (J = 6.6)	6.21 (д. д, J = 6.6, J = 2.7), 9.61 (д, J = 2.7)	
2e	(E,E')-A (10)	8.09	11.95 (уш. с)	0.370
	(E,Z')-A (63)	8.10	11.81 (уш. с)	
	B (27)	5.68 (J = 6.8)	6.16 (д. д, J = 6.8, J = 2.9), 9.59 (д, J = 2.9)	
2f	(E,E')-A (11)	8.06	11.88 (уш. с)	0.205
	(E,Z')-A (72)	8.29	11.75 (уш. с)	
	B (17)	5.67 (J = 7.0)	6.14 (д. д, J = 7.0, J = 2.7), 9.57 (д, J = 2.7)	
2g	(E,E')-A (13)	7.98	11.58 (уш. с)	0.075
	(E,Z')-A (80)	8.20	11.71 (уш. с)	
	B (7)	5.61 (J = 7.0)	6.05 (д. д, J = 7.0, J = 3.9), 9.55 (д, J = 3.9)	

* [A] – суммарное содержание форм (E,E')-A и (E,Z')-A.

бензо-1,3,4-тиадиазепиновой **B** таутомерным формам; при этом в спектрах сигналы линейного таутомера удвоены.

Наблюдаемое удвоение сигналов линейной формы **A** в спектрах ЯМР ¹Н соединений **2a–g** следует связать с наличием конформационных (E,Z')-изомеров, различающихся расположением заместителей относительно амидной связи C–N; при этом основному изомеру следует

приписать (*E,Z*)-построение, а минорному изомеру (*E,E'*)-пространственное расположение. Существование (*E,Z*)-конфигурационной изомерии относительно связи C=N нами не рассматривалось, поскольку альдоацилгидразоны существуют преимущественно или полностью в (*E*)-конфигурации относительно этой связи [3–5].

Отнесение сигналов (*E,E'*)- и (*E,Z'*)-изомеров линейной формы **A** основано на известном различии в положении сигналов азометиновых протонов конформационных (*E',Z'*)-изомеров в спектрах ЯМР ¹H; сигналы (*E'*)-изомера этой группы располагаются в более слабых полях, чем аналогичные сигналы (*Z'*)-изомера (табл. 2). Обратное значение обоих сигналов в спектрах ЯМР ¹H наблюдается для протонов групп NHCO (*E',Z'*)-конформеров [6]. Учитывая сказанное выше, можно утверждать, что основной изомер имеет (*E,Z'*)-построение, а минорный изомер – (*E,E'*)-пространственное расположение.

О существовании в растворе ДМСО-d₆ циклической формы **B** можно судить по дублетным сигналам протонов Н-2 и NHCO при 5.8 и 9.6 м. д., соответственно, а также по дублет-дублетному сигналу протона группы NH при 6.2 м. д., которой обусловлен спин-спиновым взаимодействием с протонами в положениях 2 и 4 семичленного бензо-1,3,4-тиадиазепинового гетероцикла.

Введение электроноакцепторных заместителей в ароматическое кольцо альдегидной составляющей приводит к смещению кольчаточного равновесия **A** ⇌ **B** в сторону циклической бензо-1,3,4-тиадиазепиновой формы (табл. 2), при этом наблюдается линейная корреляция логарифмов констант таутомерного равновесия *K_T* с σ-константами Гаммета [7, 8]; использование σ⁺-констант Брауна [8] улучшает корреляцию (табл. 3).

Подобная закономерность объясняется тем, что электроноакцепторные заместители усиливают электрофильность атома углерода связи C=N, присоединение к которой SH-функции приводит к образованию бензо-1,3,4-тиадиазепинового таутомера **B**. Конформационное равновесие внутри линейного таутомера в меньшей степени чувствительно к природе заместителя в ароматическом кольце; по-видимому, в обеих линейных формах (*E,E'*)-**A** и (*E,Z'*)-**A** реализуются идентичные системы сопряжения, одинаковым образом реагирующие на изменение электронных параметров заместителя.

Соединения **2a–g** склонны к окислению с образованием продуктов димеризации **3a–g**, имеющих линейное бис-гидразонное строение. Этот

Таблица 3

Корреляция логарифмов констант таутомерного равновесия *K_T* с константами Гаммета σ и Брауна σ⁺ по уравнению: lg*K_T* = *A* + *B* · *X*

<i>X</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>r</i>	<i>s_D</i>	<i>n</i>
σ	-0.520 ± 0.043	0.614 ± 0.081	0.959	0.112	7
σ ⁺	-0.406 ± 0.028	0.423 ± 0.034	0.987	0.064	6

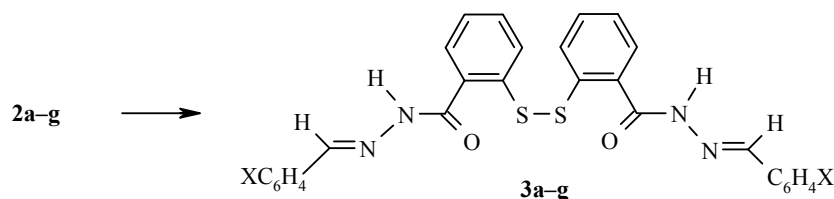
Таблица 4

Спектры ЯМР ¹H соединений **3a–g**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.		
	HC=N (с)	NH (2H, уш. с)	Ar (м)
3a	8.50	12.37	7.26–8.50 (16H)
3b	8.52	12.34	7.26–8.28 (16H)
3c	8.38	12.14	7.24–7.76 (16H)
3d	8.41	12.07	7.32–7.75 (18H)
3e	8.36	12.00	2.28 (6H, с, 2CH ₃); 7.13–7.74 (16H)
3f	8.34	11.93	3.81 (6H, с, 2CH ₃ O); 7.02–7.71 (16H)
3g	8.25	11.77	3.04 (6H, с, 2CH ₃ N); 6.75–7.72 (16H)

процесс, судя по съёмке спектров ЯМР ¹H во времени, начинается через 3–5 ч после растворения соединений **2a–g** в ДМСО-d₆ и заканчивается через несколько суток количественным образованием димеров **3a–g**.

Соединения **3a–g** также можно получить с высокими выходами при обработке метанольных растворов 2-меркаптобензоилгидразонов **2a–g** 5% раствором H₂O₂ (экспериментальная часть). В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–g** наблюдается один набор резонансных сигналов, отвечающий конформационному (*E,Z'*)-изомеру относительно амидной связи C–N (табл. 4).



3 a X = 4-NO₂, **b** X = 3-NO₂, **c** X = 4-Br, **d** X = H, **e** X = 4-Me, **f** X = 4-MeO,
g X = 4-Me₂N

Таким образом, в отличие от известных в литературе [9, 10] продуктов конденсации ароматических альдегидов с гидразидами 2-гидрокси- и 2-аминобензойной кислот, 2-меркаптобензоилгидразоны проявляют склонность к циклизации с образованием семичленного бензо-1,3,4-тиадиазепинового цикла. Это естественное отражение значительно большей нуклеофильности атома серы по сравнению с атомами кислорода и азота OH- и NH-функций в гидразонах, полученных при использовании гидразидов 2-гидрокси- и 2-аминобензойной кислот. В этом отношении 2-меркаптобензоилгидразоны **2a–g** близки к исследованным нами ранее продуктам конденсации ароматических альдегидов с гидразидами тиобензойной и тиогликолевой кислот, для которых внутримолекулярная атака атомом серы по связи C=N гидразонного фрагмента приводит к образованию 1,3,4-тиадиазолинового [11] и 1,3,4-тиадиазинового [12] циклов соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H снимались на спектрометре Bruker AV-400 (400 МГц) в

ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ГМДС. Количественный состав таутомерных форм определялся интегрированием соответствующих сигналов в спектрах ЯМР 1H ; погрешность измерения $\pm 1\%$. Контроль протекания реакций и чистоты полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках марки Silufol UV-254 в системах бензол–ацетон, 4:1.

Гидразид 2-меркаптобензойной кислоты **1** получен по известной методике [2].

2-Меркаптобензоилгидразоны ароматических альдегидов 2a–g. Смесь 10 ммоль карбонильного соединения и 1.68 г (10 ммоль) гидразида 2-меркаптобензойной кислоты **1** в 50 мл метанола выдерживают при 25 °С в течение 2 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром и сушат.

2,2'-Дитиобензоилгидразоны ароматических альдегидов 3a–g. К раствору 5 ммоль соединения **2a–g** в 5 мл метанола добавляют 0.5 мл 5% раствора H_2O_2 и выдерживают при 25 °С в течение 2 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром и сушат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Ю. Ершов, И. В. Лагода, М. В. Мокеев, С. И. Якимович, И. В. Зерова, В. В. Пакальнис, В. В. Шаманин, *ХГС*, 460 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 356 (2008)].
2. L. Katz, L. S. Karger, W. Schroeder, M. S. Cohen, *J. Org. Chem.*, **18**, 1380 (1953).
3. Ю. П. Китаев, Б. И. Бузыкин, *Гидразоны*, Наука, Москва, 1974, с. 381.
4. Н. А. Парпиев, В. Г. Юсупов, С. И. Якимович, Х. Т. Шарипов, *Ацилгидразоны и их комплексы с переходными металлами*, Фан, Ташкент, 1988, с. 163.
5. G. J. Karabatsos, J. D. Draham, F. M. Vane, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 753 (1962).
6. К. Н. Зеленин, С. В. Олейник, В. В. Алексеев, А. А. Потехин, *ЖОХ*, **71**, 1182 (2001).
7. Ю. А. Жданов, В. И. Минкин, *Корреляционный анализ в органической химии*, Изд-во Рост. ун-та, Ростов-на-Дону, 1966, с. 470.
8. H. C. Brown, Y. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4979 (1958).
9. А. В. Долгарев, В. В. Лукачина, О. И. Карпова, *Журн. аналит. химии*, **29**, 721 (1974).
10. С. А. Флегонтов, З. С. Титова, А. П. Столяров, Б. И. Бузыкин, Ю. П. Китаев, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1014 (1979).
11. К. Н. Зеленин, В. В. Алексеев, *ХГС*, 571 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 481 (1992)].
12. А. Ю. Ершов, И. В. Лагода, С. И. Якимович, В. В. Пакальнис, И. В. Зерова, А. В. Добродумов, В. В. Шаманин, *ЖОрХ*, **45**, 678 (2009).

Институт высокомолекулярных соединений РАН,
Санкт-Петербург 199004, Россия
e-mail: ershov305@mail.ru

Поступило 21.01.2010

^aСанкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург 198504, Россия
e-mail: viktoriaakalnis@mail.ru

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