

На правах рукописи

БЧ

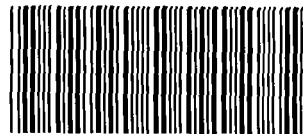
ЧЕРНИЦА БОРИС ВИКТОРОВИЧ

**SH-СОДЕРЖАЩИЕ АЦИЛГИДРАЗОНЫ И ИХ ЦИКЛИЗАЦИЯ
В ПРОИЗВОДНЫЕ 1,3,4-ТИАДИАЗИНА И 1,3,4-ТИАДИАЗЕПИНА**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



4850463

Санкт-Петербург - 2011

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук
Институте высокомолекулярных соединений РАН

Научный руководитель:

доктор химических наук
Ершов Андрей Юрьевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Анисимова Надежда Александровна

кандидат химических наук, доцент
Соколов Виктор Владимирович

Ведущая организация:

Санкт-Петербургский государственный
технологический институт (технический
университет)

Защита состоится 20 апреля 2011 г. в 12 часов на заседании
диссертационного совета Д 212.231.02 при Санкт-Петербургском
государственном технологическом университете растительных полимеров по
адресу: 198095, г. Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского госу-
дарственного технологического университета растительных полимеров

Автореферат разослан «10» МАРТА 2011 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.х.н.



Евдокимов А.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Ацилгидразоны – продукты конденсации моно- и дикарбонильных соединений с гидразидами карбоновых кислот, а также родственные им тиоацилгидразоны и семи(тиосеми-)карбазоны привлекают все возрастающее внимание исследователей, что обусловлено перспективами их использования в качестве комплексонов катионов переходных металлов. Среди органических лигандов и полученных на их основе комплексов металлов известны препараты с выраженными противоопухолевыми, противотуберкулезными, кроветворными и фунгицидными свойствами. Медные и никелевые хелаты на основе тиобензоилгидразонов моно- и дикарбонильных соединений проявляют высокую противомикробную активность. Интерес к тонкому строению ацил(тиоацил)гидразонов обусловлен прежде всего тем, что они способны находиться в различных таутомерных формах, для них известны примеры линейных, кольчато-цепных, кольчато-кольчатых, кольчато-линейно-кольчатых таутомерных равновесий. В настоящее время удается направленно конструировать определенные равновесия, достаточно уверенно определять условия существования той или иной формы.

Безусловно, прикладные аспекты ацилгидразонов должны существенно возрасти, если в их составе имеются донорные функциональные группы, например, меркаптогруппа, способные к дополнительному связыванию катиона переходного металла. Изучение строения таких ацилгидразонов может являться важной задачей в области химии гетероциклических соединений, поскольку наличие в их составе функционального фрагмента предполагает внутримолекулярную циклизацию с образованием кольчатых изомеров или разнообразных, в том числе и необследованных ранее вариантов кольчато-цепных и кольчато-кольчатых таутомерных равновесий. Целесообразность данного исследования обусловлена также необходимостью поиска биологически активных соединений в ряду линейных и циклических производных продуктов конденсации карбонильных соединений с SH-содержащими гидразидами.

Цель работы состоит в изучении взаимодействия карбонильных соединений (альдегиды, кетоны и альдозы) с гидразидами тиогликолевой, 3-меркаптопропионовой и 2-меркаптобензойной кислот, приводящего к образованию меркаптоацетил-, 3-меркаптопропионил- и 2-меркаптобензоилгидразонов, а также исследовании их внутримолекулярной циклизации, как метода синтеза неизвестных ранее шести- и семичленных гетероциклов – производных 1,3,4-тиадиазина, 1,3,4-тиадиазепина и бензо-1,3,4-тиадиазепина.

Научная новизна. Впервые систематически рассмотрено взаимодействие альдегидов, кетонов и моносахаридов с гидразидами тиогликолевой, 3-меркаптопропионовой и 2-меркаптобензойной кислот, приводящее к образованию неизвестных ранее SH-содержащих ацилгидразонов. Впервые показана возможность внутримолекулярного нуклеофильного присоединения SH-группы вышеуказанных гидразонов по полярной связи C=N, что служит методом синтеза неизвестных ранее шести- и семичленных гетероциклов. Рассмотрены вопросы кольчато-цепных таутомерных превращений SH-содержащих ацилгидразонов, в

результате чего обнаружены новые разновидности таутомерных равновесий: меркаптоацетилгидразон – 1,3,4-тиадиазин, 3-меркаптопропионилгидразон – 1,3,4-тиадиазепин и 2-меркаптобензоилгидразон – бензо-1,3,4-тиадиазепин. Впервые изучено строение неизвестных ранее меркаптоацетил-, 3-меркаптопропионил- и 2-меркаптобензоилгидразонов альдоз (*L*-арабиноза, *D*-рибоза, *L*-рамноза, *D*-галактоза, *D*-глюкоза, *D*-манноза) и их склонность к кольчато-кольчатым и кольчато-линейно-кольчатым таутомерным превращениям в растворах.

Практическая значимость. Разработаны препаративные методы синтеза малодоступных или неизвестных ранее 1,3,4-тиадиазинов, 1,3,4-тиадиазепинов и бензо-1,3,4-тиадиазепинов, которые перспективны как промежуточные соединения в органическом синтезе, в том числе при получении физиологически активных соединений и биомолекул. Отдельные представители меркаптоацетил- и 2-меркаптобензоилгидразонов моносахаридов способны ослабить негативные последствия действия радиационного облучения и могут представлять интерес для дальнейшего углубленного изучения.

Личный вклад автора состоит в определении целей исследования, теоретическом обосновании и проведении экспериментов, синтезе исходных и целевых соединений, обсуждении и интерпретации полученных результатов.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на Всероссийской конференции «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века» (Санкт-Петербург, 2010) и 6-ой Санкт-Петербургской конференции молодых ученых «Современные проблемы науки о полимерах» (Санкт-Петербург, 2010).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 работ (из них 3 статьи и 3 тезиса конференций).

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы по методам синтеза и строению продуктов конденсации карбонильных соединений с гидразидами карбоновых кислот, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (150 наименований). Работа занимает объем 141 страницу машинописного текста, содержит 35 таблиц, 6 схем и 16 рисунков.

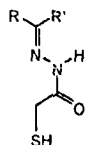
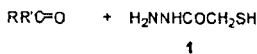
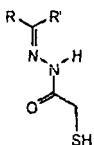
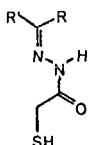
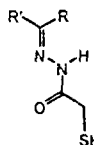
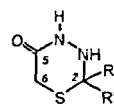
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Меркаптоацетилгидразоны альдегидов и кетонов и их циклизация в производные 1,3,4-тиадиазина

Меркаптоацетилгидразоны **2–22** были получены с выходами 40–85% после непродолжительного выдерживания эквимольных количеств гидразида тиогликолевой кислоты **1** и соответствующего альдегида или кетона в водно-спиртовом растворе при комнатной температуре (схема **1**).

Судя по изменению спектров ЯМР ^1H во времени, в кристаллическом состоянии соединения **2–7** – производные алифатических альдегидов – находятся в циклической тиадиазиновой форме **Б**. Так, в спектре ЯМР ^1H свежеприготовленного раствора в $\text{DMSO-}d_6$ соединения **2** – продукта конденсации гидразида

Схема 1

 E,E' -A E,Z' -A Z,E' -A Z,Z' -A

Б

Соединения 2-22

$R' = H, R = Me$ (2), Et (3), Pr (4), Bu (5), *изо*-Pr (6), *изо*-Bu (7);

$R = X-C_6H_4$, $X = 4-NO_2$ (8), 3- NO_2 (9), H (10), 4-Me (11), 4-OH (12), 4-MeO (13), 4-Me₂N (14), 2-HO (15);

$R' = Me, R = Me$ (16), Et (17), Pr (18), *изо*-Pr (19), *изо*-Bu (20), *нор*-Bu (21), *трет*-Bu (22)

тиогликолевой кислоты с уксусным альдегидом – наблюдается один набор резонансных сигналов, отвечающих именно форме Б. На это указывают два уширенных синглетных сигнала протонов NH при 5.77 и 9.00 м.д. и квартет при 4.48 м.д. (H-2), а в спектре ЯМР ^{13}C этой форме соответствует сигнал sp^3 -гибризованного атома $C_{(2)}$ при 63.8 м.д. Постепенно в спектре ЯМР 1H соединения 2 в $DMCO-d_6$ появляются сигналы, соответствующие стереоизомерам линейной ацилгидразонной формы А: три сигнала азометиновых протонов при 7.16, 7.32 и 7.49 м.д., а также уширенные сигналы протонов NH в области 11.0 м.д. Через некоторое время интенсивность сигналов в спектре соединения 2 перестает изменяться, что указывает на установление кольчато-цепного равновесия, в котором триазиновой форме Б (93%) противостоят три стереоизомерные модификации линейной формы А (суммарное содержание 7%).

Известно (Karabatsos G.J., 1964), что 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). Производные альдегидов существуют преимущественно или полностью в E -конфигурации относительно связи $C=N$. Отнесение сигналов к геометрическим Z,E -изомерам можно сделать на основании выявленного для ацилгидразонов дезэкранирующего влияния гидразонного фрагмента на *цис*-расположенные азометиновые протоны в спектрах ЯМР 1H . Учитывая это, наиболее интенсивный слабополюсный сигнал при 7.32 м.д. в спектре соединения 2 должен принадлежать E,E -изомеру, наименее интенсивный сильнополюсный сигнал при 7.16 м.д. – Z,E -изомеру, промежуточный по интенсивности сигнал при 7.49 м.д. – E,Z' -изомеру. Аналогичная ситуация наблюдается для растворов в $DMCO-d_6$ соединений 3-7. Переход к соединениям 6,7 содержа-

Таблица 1

Корреляция логарифмов констант таутомерного равновесия K_T соединений 2-7 со стерическими постоянными Тафта E_S , Пальма E_S° и Чартона v по уравнению: $\lg K_T = A + B \cdot X$; ($n = 6$)

X	A	B	r	s_D
E_S	1.092±0.040	0.824±0.077	0.983	0.057
E_S°	1.175±0.062	0.674±0.093	0.964	0.083
v	1.968±0.091	-1.685±0.135	0.989	0.047

щим объемистые изопропильные и изобутильные группировки, сопровождается исключением из равновесия конфигурационного изомера Z,E -А и заметным увеличением содержания (до 35%) изомеров E,E -А и E,Z -А в растворе. Логарифмы констант таутомерного равновесия $A \rightleftharpoons B$ соединений 2-7 показывают линейную корреляцию со стерическими постоянными Тафта E_S и Пальма E_S° ; использование стерических констант Чартона v улучшает корреляцию (табл. 1).

Таким образом, продукты конденсации алифатических альдегидов с гидразидом тиогликолевой кислоты в кристаллическом состоянии имеют 1,3,4-тиадиазинное строение, только в растворах в сильнополярных растворителях происходит частичный переход в линейную форму; соответственно, термин «меркаптоацетилгидразон» для соединений 2-7 может применяться как условный.

Переход к меркаптоацетилгидразонам ароматических альдегидов 8-15 приводит к смещению кольчато-цепного таутомерного равновесия в сторону открытой формы А благодаря ее стабилизации, связанной с включением ароматического ядра в систему π - p - π -сопряжения ацилгидразонного фрагмента. В спектре ЯМР 1H меркаптоацетилгидразона бензальдегида 10 в $DMCO-d_6$, снятого непосредственно после приготовления, наблюдаются два набора резонансных сигналов, соответствующих двум стереоизомерам линейной формы А. Основному изомеру, содержание которого в начальный момент составляет 65%, принадлежат синглет азометинового протона при 8.01 м.д., дублет метиленовых протонов при 3.59 м.д., триплет протонов группы SH при 2.71 м.д. и уширенный синглет протонов NH при 11.44 м.д. Для минорного стереоизомера (35%) аналогичные сигналы лежат при 8.18, 3.20, 2.89 и 11.52 м.д. соответственно. Постепенно в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C раствора соединения 10 в $DMCO-d_6$ появляются сигналы, отвечающие циклической 1,3,4-тиадиазинной форме Б. Типичными для этой формы в спектре ЯМР 1H являются сигналы протонов H-2 и NH при 5.45 и 6.20 м.д. соответственно; диастереотопные протоны H-6, образуют систему АВ при 3.24 и 3.51 м.д. (КССВ 14.7 Гц), сигнал sp^3 -гибризованного атома $C_{(2)}$ появляется при 65.5 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C . Таким образом, в растворе соединения 10 в $DMCO-d_6$ устанавливается кольчато-цепное равновесие между E,E - и E,Z - стереоизомерами формы А и циклической 1,3,4-тиадиазинной формой Б.

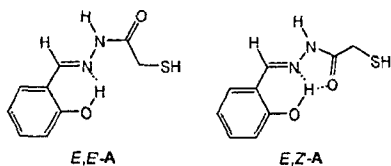
Меркаптоацетилгидразоны других ароматических альдегидов 8-15 в кристаллическом состоянии имеют линейное гидразонное строение А, в растворах в

Таблица 2

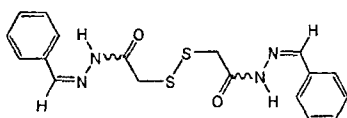
Таутомерный состав соединения 10
в различных растворителях
(через 48 ч после растворения)

Растворитель	Форма, %		
	<i>E,E</i> -А	<i>E,Z</i> -А	Б, %
Хлороформ- <i>d</i> ₁	91	9	—
Пиридин- <i>d</i> ₅	79	20	1
Ацетон- <i>d</i> ₆	74	23	3
Ацетонитрил- <i>d</i> ₃	65	32	3
ДМСО- <i>d</i> ₆	60	34	6
ДМФА- <i>d</i> ₇	61	32	7

следовых количеств циклической формы. Переход к оснóвным полярным растворителям (ДМСО-*d*₆ и ДМФА-*d*₇) благоприятствует возникновению тиадiazиновой формы Б. Ее стабилизация обусловлена возможностью образования межмолекулярных водородных связей между группами NH тиадiazинового цикла и полярными молекулами растворителя. Соотношение между *E,E*- и *E,Z*-изомерами линейной формы А меркаптоацетилгидразонов ароматических альдегидов 8–15 практически не зависит от электронных свойств заместителя в ароматическом ядре. Переход от CDCl₃ к полярным растворителям, как показывают данные, относящиеся к соединению 10, увеличивает стабильность более полярного *E,Z*-стереоизомера. Для меркаптоацетилгидразона салицилового альдегида 15 преобладающим в растворе становится *E,Z*-конформационный изомер. Это факт можно объяснить стабилизацией указанного стереоизомера путем образования дополнительной ВМВС между группами OH и C=O.



Соединение 15



Соединение 23

ДМСО-*d*₆ – таутомерные смеси открытой и циклической форм. Таутомерное равновесие в серии производных ароматических альдегидов смещено в сторону открытого таутомера А, доля тиадiazинового таутомера Б не превышает 5% и сделать какой-либо вывод о влиянии электронных свойств заместителя в ароматическом ядре не представляется возможным.

На примере соединения 10 рассмотрена зависимость таутомерного равновесия от природы растворителя (табл. 2). В малополярном CDCl₃ не фиксируется даже

соединения 8–15 склонны к окислению с образованием продуктов димеризации, которые при проведении реакции при комнатной температуре в ДМСО-*d*₆ непосредственно в ампулах ЯМР для большинства соединений спектрально фиксируются через 2–3 недели. Продукты димеризации соединений 8–15 также можно получить с высокими выходами при обработке метанольных растворов меркаптоацетилгидразонов ароматических альдегидов 5%-ным раствором перекиси водорода. В спектре ЯМР ¹H дитиаоацетилгидразона бензаль-

дегида **23** наблюдаются три набора резонансных сигналов, отвечающих конформационным изомерам *E,E*, *E,Z* и *Z,Z* (40, 45 и 15% соответственно).

Переход от меркаптоацетилгидразонов ароматических альдегидов к меркаптоацетилгидразонам кетонов (соединения **16–22**) сопровождается смещением таутомерного равновесия $A \rightleftharpoons B$ в сторону циклической формы, однако, ее содержание значительно ниже, чем в случае меркаптоацетилгидразонов алифатических альдегидов **2–7**. Так, в спектре ЯМР 1H соединения **16** – производного ацетона – в растворе в пиридине-*d*₅ устанавливается кольчато-цепное равновесие, в котором циклической 1,3,4-тиадиазиновой форме **B** (41%) противостоят две стереоизомерные модификации линейной формы **A** (44 и 15%). Увеличение стерического объема алкильного заместителя карбонильной компоненты соединений **16–22** смещает равновесие в сторону линейной формы **A**. Логарифмы констант таутомерного равновесия в серии меркаптоацетилгидразонов алифатических кетонов **16–22** показывают линейную корреляцию со стерическими константами Тафта E_S , Пальма E_S° и Чертонна ν (табл. 3). Подобная зависимость является характерной чертой кольчато-цепных равновесий, где циклический изомер возникает в результате обратимого присоединения по кратной связи, несущей объемистый алкильный заместитель.

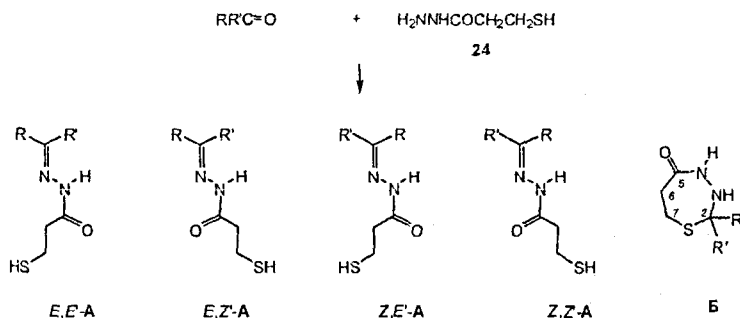
При сопоставлении таутомерного поведения меркаптоацетилгидразонов алифатических альдегидов **2–7** и продуктов конденсации гидразида тиогликолевой кислоты с метилалкилкетонами **16–22** можно сделать вывод, что для производных альдегидов наблюдается тенденция к преимущественному нахождению в циклической форме, а для меркаптоацетилгидразонов метилалкилкетонов такое равновесие в значительной степени сдвинуто в сторону линейной формы. Это, по-видимому, связано с тем, что у производных альдегидов в кресловидной форме 1,3,4-тиадиазина алкильный заместитель в положении 2 цикла может занять экваториальную ориентацию. Для производных метилалкилкетонов метильная группа или алкильный радикал вынуждены занять аксиальную позицию, вступая в *син*-аксиальные взаимодействия с одним из атомов водорода в положении 6 цикла, что дестабилизирует 1,3,4-тиадиазиную форму и позволяет открытым таутомерам успешно конкурировать с циклической формой.

Таблица 3

Корреляция логарифмов констант таутомерного равновесия K_T соединений **16–22** со стерическими постоянными Тафта E_S , Пальма E_S° и Чертонна ν по уравнению: $\lg K_T = A + B \cdot X$; ($n = 7$)

<i>X</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>r</i>	<i>s_D</i>
E_S	-0.156±0.031	0.674±0.042	0.992	0.054
E_S°	-0.082±0.045	0.537±0.029	0.991	0.058
ν	0.627±0.080	-1.468±0.091	0.989	0.062

Схема 2



Соединения 25–27

$R' = H, R = Me$ (25), Et (26), Pr (27), $R = X-C_6H_4$, $X = 4-NO_2$ (28), $3-NO_2$ (29), $4-Br$ (30), H (31), $4-Me$ (32), $4-MeO$ (33), $2-HO$ (34); $R' = Me, R = Me$ (35), *iso*- Pr (36), Ph (37)

2. Структура 3-меркаптопропионилгидразонов карбонильных соединений

Для 3-меркаптопропионилгидразонов 25–34 – продуктов конденсации альдегидов и кетонов с гидразидом 3-меркаптопропионовой кислоты 24 – следует считать с возможностью их нахождения (в том числе, и виде таутомерного равновесия) как в линейной форме А, так и семичленной 1,3,4-тиадиазепиновой форме Б, возникающей в результате присоединения SH-функции по связи C=N гидразонного фрагмента (схема 2).

В спектре ЯМР 1H 3-меркаптопропионилгидразона ацетальдегида 25 в $DMCO-d_6$, снятом сразу после приготовления раствора, наблюдаются два набора резонансных сигналов, отвечающих двум стереоизомерам линейной формы А. Основному изомеру принадлежит квартетный сигнал азотинического протона при 7.29 м.д., триплетный сигнал протонов группы SH при 2.43 м.д. и уширенный синглетный сигнал протонов NH при 10.91 м.д. Для минорного стереоизомера аналогичные сигналы лежат при 7.45, 2.39 и 11.02 м.д. соответственно. Удвоение сигналов в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C соединения 25 следует связать с наличием конформационных *Z,E*-изомеров линейной формы А, отличающихся расположением заместителей относительно амидной связи C–N, при этом основному изомеру следует приписать *E,E*-построение, а минорному изомеру *E,Z'*-пространственное расположение. Со временем в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C соединения 25 в $DMCO-d_6$ появляются сигналы, отвечающие циклической 1,3,4-тиадиазепиновой форме Б. Типичными признаками этой формы, содержание которой не превышает 15%, являются сигналы протонов Н-2 и группы NH при 4.20 и 5.10 м.д. соответственно, а в спектре ЯМР ^{13}C тиадиазепиновой форме Б соответствует сигнал *sp*³-гибридизованного атома углерода $C_{(2)}$ при 62.1 м.д. Аналогичная ситуация имеет место для растворов в $DMCO-d_6$ соединений 26 и 27 – продуктов конденсации гидразида 3-меркаптопропионовой

кислоты с пропионовым и масляным альдегидами. В обоих случаях содержание циклической 1,3,4-тиадиазепиновой формы **Б** не превышает 10%; соотношение *E,E'*- и *E,Z'*-конформационных изомеров линейной формы **А** меняется незначительно.

Таким образом, продукты конденсации алифатических альдегидов с гидразидом 3-меркаптомеркаптопропионовой кислоты в кристаллическом состоянии имеют линейное строение **А**, а в растворах наблюдается их частичный переход в 1,3,4-тиадиазепиновую форму **Б**. В этом отношении 3-меркаптопропионоилгидразоны **25–27** коренным образом отличаются от изученных ранее продуктов конденсации алифатических альдегидов с гидразидом тиогликолевой кислоты **2–7**, для которых наблюдаемое в растворах кольчато-цепное таутомерное равновесие между линейной гидразонной и шестичленной 1,3,4-тиадиазиновой формами существенно смещено в сторону циклического таутомера.

Перейдем к рассмотрению строения продуктов конденсации гидразида 3-меркаптопропионовой кислоты с серией ароматических альдегидов – соединения **28–34**. Так, в спектре ЯМР ^1H 3-меркаптопропионоилгидразона 4-нитробензальдегида **28** в ДМСО- d_6 , снятого непосредственно после приготовления, наблюдаются сигналы, отвечающие семичленной 1,3,4-тиадиазепиновой форме **Б**. О ее наличии в растворе можно судить по присутствию в спектре ЯМР ^1H сигналов протонов двух метиленовых групп при 2.32 и 2.70 м.д., сигнала протона Н-2 при 5.38 м.д. и двух уширенных синглетных сигналов при 4.21 и 9.02 м.д., принадлежащих протонам двух групп NH, а в спектре ЯМР ^{13}C – сигнала sp^3 -гибризованного атома $\text{C}_{(2)}$ при 76.6 м.д.

Через несколько часов в спектре ЯМР ^1H появляются сигналы линейной 3-меркаптопропионоилгидразонной формы **А**, при этом сигналы этой формы в спектре удвоены, что указывает на существование в растворе нескольких стереоизомерных форм. Основному изомеру линейной формы **А**, содержание которого на этот момент составляет 26%, в спектре ЯМР ^1H принадлежат сигнал азометинового протона при 8.08 м.д., два сигнала метиленовых протонов при 2.74 и 3.00 м.д., триплетный сигнал протонов группы SH при 2.43 м.д. и уширенный синглетный сигнал протона NH-группы при 11.65 м.д. Сигналы протонов азометиновой и NH-группы минорного стереоизомера находятся при 8.24 и 11.72 м.д. соответственно. Поскольку в спектре ЯМР ^1H , снятого непосредственно после растворения, интенсивность сигналов, принадлежащих тиадиазепиновой форме **Б**, была существенно выше по сравнению с интенсивностью этих сигналов в спектрах, снятых через несколько часов после растворения, можно полагать, что в кристаллическом состоянии соединение **28** имеет циклическое 1,3,4-тиадиазепиновое строение **Б**.

Через 48 ч после растворения соединения **28** в ДМСО- d_6 , когда вид спектра перестает меняться, в спектре ЯМР ^1H присутствуют лишь сигналы, отвечающие линейной форме **А** в соотношении 67:23. Принимая во внимание, что ацилгидразоны ароматических альдегидов находятся полностью или преимущественно в *E*-конфигурации относительно связи $\text{C}=\text{N}$, обнаруженное удвоение сигналов линейной формы **А** в спектре ЯМР ^1H соединения **28** следует связать с конформационной *E,Z'*-изомерией меркаптопропионоильной группы относи-

тельно связи С–N. При этом основному конфигурационному изомеру соответствует *E,E*-пространственное построение. Таким образом, на примере соединения **28** мы наблюдали и спектрально зафиксировали идущий во времени необратимый переход 1,3,4-тиадиазепин **Б** → 3-меркаптопропионилгидразон **А**.

Для 3-меркаптопропионилгидразонов других ароматических альдегидов **29–34** в ДМСО-*d*₆ образования циклической 1,3,4-тиадиазепиновой формы **Б** зафиксировано не было; в кристаллическом состоянии они имеют пространственное строение *A-E,E'*, в растворах – это равновесные смеси трех стереоизомеров линейной формы **А**. Конфигурационное *E,Z*-равновесие для всех исследуемых соединений **29–34** сильно смещено в сторону *E*-изомера; доля *Z*-конфигурационного изомера не превышает 10%. Внутри самого *E*-конфигурационного изомера соотношение между формами *E,E'*- и *E,Z*- практически не зависит от электронных свойств заместителя в ароматическом ядре. Очевидно, это связано с тем, что в обеих конкурирующих формах реализуются идентичные системы сопряжения, одинаковым образом реагирующие на изменения электронных свойств ароматического заместителя.

Таблица 4

Изомерный состав соединения **31**
в различных растворителях
(через 48 ч после растворения)

Растворитель	Изомерный состав формы А , %		
	<i>E,E'</i> -	<i>E,Z</i> -	<i>Z,E'</i> -
Хлороформ- <i>d</i> ₁	78	19	3
Пиридин- <i>d</i> ₅	70	26	4
Ацетонитрил- <i>d</i> ₃	65	31	4
ДМФА- <i>d</i> ₇	63	32	5
ДМСО- <i>d</i> ₆	61	32	7

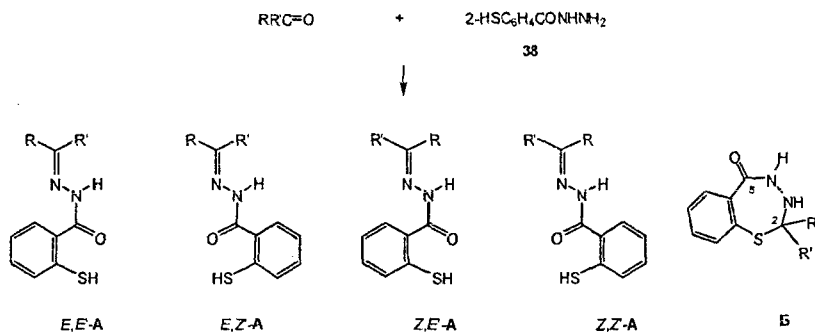
На примере соединения **31** – продукта конденсации гидразида 3-меркаптопропионовой кислоты с бензальдегидом – была рассмотрена зависимость изомерного состава от природы используемого растворителя (табл. 4). Во всех растворителях фиксируется появление *Z*-конфигурационного изомера – форма *Z,E'*-**А**. Переход к сильноосновным полярным растворителям типа ДМСО-*d*₆ и ДМФА-*d*₇ приводит к увеличению содержания *Z,E'*-конфигурационного изомера, однако, даже и в этих растворителях его содержание не превышает 10%.

Внутри самого *E*-конфигурационного изомера замена малополярного CDCl₃ полярными растворителями благоприятствует *E,Z'*-стереоизомеру.

Таким образом, продукты конденсации ароматических альдегидов с гидразидом 3-меркаптопропионовой кислоты в кристаллическом состоянии имеют линейное гидразонное строение, представленное пространственным изомером *A-E,E'*, а в растворах существуют в виде равновесной смеси трех стереоизомеров линейной формы **А**. Увеличение полярных свойств растворителя смещает равновесие в сторону *Z*-конформера, указывая тем самым, что он является более полярным по сравнению с *E*-конформационным изомером.

В спектре ЯМР ¹H 3-меркаптопропионилгидразона ацетона **35** в CDCl₃ обнаруживаются два набора сигналов, соответствующие двум конформационным изомерам *E* и *Z*. Основному *E*-изомеру, содержание которого составляет 87%,

Схема 3



Соединения 39–57

$R' = H, R = Me$ (39), Et (40), Pr (41), Bu (42), CH_2Ph (43), CH_2CH_2Ph (44), *изо*- Pr (45), *изо*- Bu (46);
 $R = X-C_6H_4$, $X = 4-NO_2$ (47), $3-NO_2$ (48), $4-Br$ (49), H (50), $4-Me$ (51), $4-MeO$ (52), $4-Me_2N$ (53),
 $R' = Me, R = Me$ (54), $R = Et$ (55), $R = iso-Pr$ (56), $R, R' = -CH_2CH_2CH_2CH_2-$ (57)

соответствует слабopольный сигнал протонов группы NH при 8.83 м.д., два мультиплетных сигнала метиленовых протонов групп CH_2SH и CH_2CO при 2.97 и 2.81 м.д. соответственно, два синглетных сигнала метильных групп при 1.84 и 1.97 м.д., а также триплетный сигнал протона группы SH при 1.67 м.д. Для минорного *Z*-изомера, содержание которого составляет 13%, достоверно обнаруживаются сигналы метильных протонов при 2.07 и 1.90 м.д.

Увеличение стерического объема концевго заместителя в серии соединений 35–37 – переход от производного ацетона 35 к производным 3-метилбутанона-2 36 и ацетофенона 37, содержащим изопропилный и фенильный заместители соответственно – приводит к смещению конформационного равновесия в сторону формы *E,E*. Аналогично продуктам конденсации гидразида 3-меркаптопропионовой кислоты с ароматическими альдегидами, 3-меркаптопропионилгидразоны кетонов 35–37 не проявляют склонности к переходу в альтернативную циклическую 1,3,4-гиадиазепиновую форму Б.

3. Кольчато-цепная таутомерия 2-меркаптобензоилгидразонов алифатических и ароматических альдегидов и кетонов

Действием гидразида 2-меркаптобензойной кислоты 38 на серию алифатических и ароматических альдегидов и кетонов в водно-спиртовом растворе при комнатной температуре были получены 2-меркаптобензоилгидразоны 39–57 (схема 3). Судя по изменению спектров ЯМР 1H во времени, в кристаллическом состоянии соединения 39–46 – производные алифатических альдегидов – находятся в циклической гиадиазепиновой форме Б. В спектрах ЯМР 1H соединений 39–46, снятых сразу после растворения в $DMCO-d_6$, наблюдается один набор

резонансных сигналов, отвечающих этой форме. На это указывает наличие двух сигналов NH-протонов при 5.70 и 9.45 м.д. и сигнал соответствующей мультиплетности при 4.50 м.д. (H-2), а в спектрах ЯМР ^{13}C бензотиадiazепиновой форме **Б** соответствует сигнал sp^3 -гибридного атома углерода $\text{C}_{(2)}$ при 75 м.д. Через двое суток после растворения соединений **39–46** в $\text{DMCO}-d_6$ в спектрах ЯМР ^1H появляются сигналы, отвечающие линейной 2-меркаптобензоилгидразонной форме **А**. Типичными признаками этой формы, содержание которой для исследуемых соединений не превышает 10%, являются слабополюсные сигналы протонов азометиновой и NHCO -групп при 7.50 и 11.60 м.д. соответственно. Положение равновесия зависит от длины и разветвленности алкильного заместителя, при этом доля линейной формы **А** возрастает при переходе к соединениям **45,46**, 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 к малополярному CDCl_3 существенным образом стабилизирует циклическую тиадiazепиновую форму **В**, которая становится единственной в этом растворителе для всех исследуемых соединений **39–46**.

Таким образом, 2-меркаптобензоилгидразоны алифатических альдегидов проявляют склонность к циклизации с образованием семичленного бензо-1,3,4-тиадiazепинового цикла. В этом отношении 2-меркаптобензоилгидразоны **39–46** близки к исследованным нами ранее продуктам конденсации алифатических альдегидов с гидразидами тиогликолевой кислот **2–7**, для которых внутримолекулярная атака атомом серы по связи $\text{C}=\text{N}$ гидразонного фрагмента приводит к образованию 1,3,4-тиадiazепинового цикла.

Для 2-меркаптобензоилгидразонов ароматических альдегидов **47–53** в спектрах ЯМР ^1H растворов в $\text{DMCO}-d_6$ имеются сигналы, отвечающие как линейной **А**, так и циклической бензо-1,3,4-тиадiazепиновой **Б** таутомерным формам; при этом в спектрах сигналы линейного таутомера удвоены. Наблюдаемое удвоение сигналов линейной формы **А** в спектрах ЯМР ^1H соединений **47–53** следует связать с наличием конформационных *Z,E*-изомеров, отличающихся расположением заместителей относительно амидной связи $\text{C}-\text{N}$; при этом основному изомеру следует приписать *E,Z*-построение, а минорному изомеру *E,E*-пространственное расположение.

Введение электроноакцепторных заместителей в ароматическое кольцо альдегидной составляющей приводит к смещению кольчато-цепного равновесия $\text{A} \rightleftharpoons \text{B}$ в сторону циклической бензо-1,3,4-тиадiazепиновой формы, при этом наблюдается линейная корреляция логарифмов констант таутомерного равновесия с σ -константами Гаммета; использование σ^+ -констант Брауна улучшает корреляцию (табл. 5). Подобная закономерность объясняется тем, что электроноакцепторные заместители усиливают электрофильность атома углерода связи $\text{C}=\text{N}$, присоединение к которой SH-функции приводит к образованию бензо-1,3,4-тиадiazепинового таутомера **В**. Конформационное равновесие внутри линейного таутомера в меньшей степени чувствительно к природе заместителя в ароматическом кольце; по-видимому, в обеих линейных формах *A-E,E'* и

Таблица 5

Корреляция логарифмов констант таутомерного равновесия K_T соединений 47–53 с константами Гаммета σ и Брауна σ^+ по уравнению: $\lg K_T = A + B \cdot X$

X	A	B	r	s_D	n
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

$A-E, Z'$ реализуются идентичные системы сопряжения, одинаковым образом реагирующие на изменение электронных параметров заместителя.

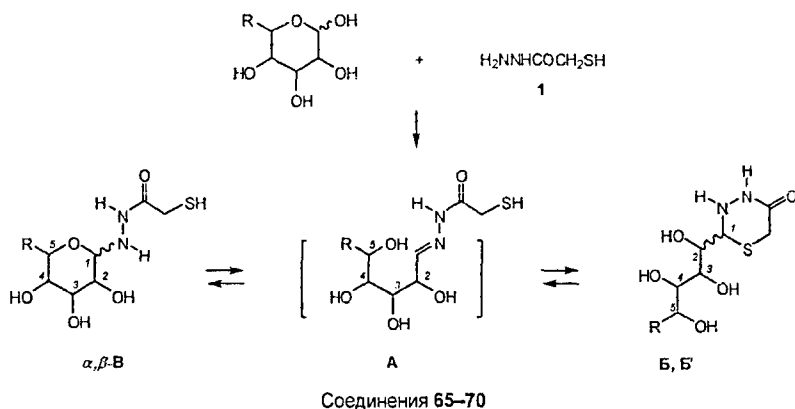
В спектре ЯМР ^1H 2-меркаптобензоилгидразона ацетона **54** в ДМСО- d_6 обнаруживаются два набора сигналов, соответствующие линейной **A** и циклической бензо-1,3,4-тиадиазепиновой формам **B** с заметным преобладанием последней. Сопоставление сигналов в спектре ЯМР ^1H линейной формы **A** соединения **54** с аналогичными для серии 2-меркаптобензоилгидразонов ароматических альдегидов 47–53 позволяет приписать ей E, Z' -конформационное строение. Переход от продукта конденсации гидразида 2-меркаптобензойной кислоты с ацетоном **54** к 2-меркаптобензоилгидразону метилэтилкетону **55** не сказывается на положении таутомерного равновесия – доля линейной формы **A**, судя по данным спектра ЯМР ^1H , не превышает 5%. Дальнейшее увеличение стерического объема концевых заместителей в серии соединений 54–57 – переход от производных ацетона и бутанона-2 **54, 55** к производному 3-метилбутанона-2 **56**, содержащего изопропильный заместитель – существенным образом приводит к смещению таутомерного равновесия в сторону линейной формы **A**; судя по данным спектроскопии ЯМР ^1H , доля циклического таутомера соединения **56** составляет 13%. Для производного цикlopentanона **57** вновь наблюдается стабилизация циклической бензо-1,3,4-тиадиазепиновой формы **B**; в этой форме соединение **57** существует в кристаллическом состоянии, а в растворе ДМСО- d_6 бензо-1,3,4-тиадиазепиновой форме противостоит линейный 2-меркаптобензоилгидразонный таутомер **A**, содержание которого не превышает 5%.

2-Меркаптобензоилгидразоны ароматических альдегидов 47–53 склонны к окислению с образованием продуктов димеризации 58–64, имеющих линейное бис-гидразонное строение. В спектрах ЯМР ^1H соединений 58–64 наблюдается



$X = 4\text{-NO}_2$ (58), 3-NO_2 (59), 4-Br (60), H (61), 4-Me (62), 4-MeO (63), $4\text{-Me}_2\text{N}$ (64)

Схема 4



R = H, *L*-арабиноза (65), *D*-ксилоза (66); R = Me, *L*-рамноза (67); R = CH₂OH, *D*-галактоза (68), *D*-глюкоза (69), *D*-манноза (70)

один набор резонансных сигналов, отвечающий конформационному *E,Z*-изомеру относительно амидной связи C–N.

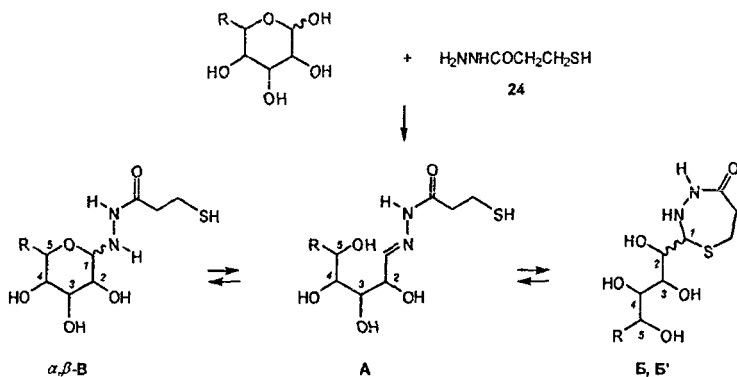
Таким образом, в отличие от продуктов конденсации карбонильных соединений с гидразидом 3-меркаптопропионовой кислоты, 2-меркаптобензоилгидразоны проявляют большую склонность к циклизации с образованием семи-членного 1,3,4-тиадиазепинового цикла.

4. Таутомерные превращения меркаптоацетил-, 3-меркаптопропионил- и 2-меркаптобензоилгидразонов альдоз

Меркаптоацетил-, 3-меркаптопропионил- и 2-меркаптобензоилгидразоны 65–82 – продукты конденсации альдоз (*L*-арабиноза, *D*-ксилоза, *D*-рибоза, *L*-рамноза, *D*-галактоза, *D*-глюкоза, *D*-манноза) с гидразидами тиогликолевой, 3-меркаптопропионовой кислоты и 2-меркаптобензойной кислот – сложные в таутомерном плане системы, способные к циклизации как в пирановую форму В, так и в 1,3,4-тиадиазинную (1,3,4-тиадиазепиновую) форму Б. При этом также необходимо учитывать, что каждая из этих форм способна существовать в виде двух пространственных изомеров (α,β -изомеры формы В, *Z,E*-конформеры формы А и диастереомеры формы Б и Б') (схемы 4, 5 и 6).

Основным критерием при идентификации той или иной формы в растворе служат данные спектроскопии ЯМР ¹³С. Для пирановой формы В следует ожидать появления сигнала аномерного атома С₍₁₎ при 90–95 м.д. В спектре тиадиазинной (тиадиазепиновой) формы Б аналогичный сигнал должен располагаться в более сильных полях – при 65–75 м.д.; о существовании формы А можно судить по появлению в спектре сигнала в области 145 м.д. (C=N).

Схема 5



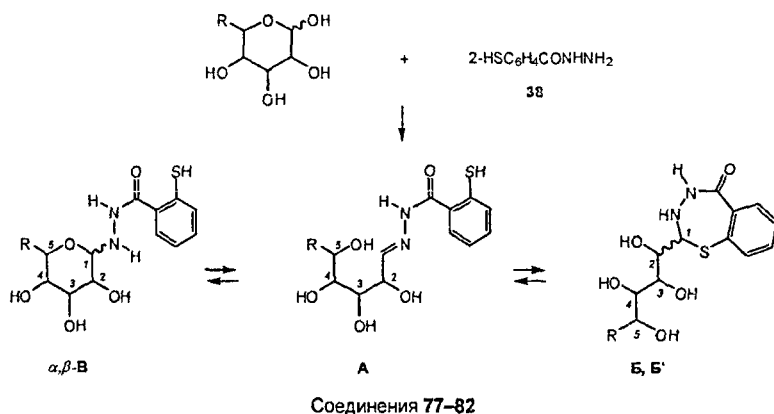
Соединения 71–76

R = H, L-арабиноза (71), D-ксилоза (72), D-рибоза (73); R = CH_2OH , D-галактоза (74), D-глюкоза (75), D-манноза (76)

В спектрах ЯМР ^{13}C растворов соединений 65–70 в D_2O наблюдаются сигналы, соответствующие циклическим формам **B** и **B'**, причем в большинстве случаев каждая из этих форм представлена двумя пространственными изомерами – $\alpha, \beta\text{-B}$ и **B, B'** (формы 2*R*-, 2*S*-). Интенсивность сигналов форм **B** и **B'** в спектрах ЯМР ^{13}C изменялась во времени; через 48 ч эти изменения прекращались, свидетельствуя о достижении равновесного состояния. При этом в спектрах ЯМР ^{13}C соединений 65, 66, 69 и 70 – производных арабинозы, ксилозы, галактозы и маннозы соответственно, снятых непосредственно после растворения, интенсивность сигналов, принадлежащих триазиновой форме **B**, была существенно выше по сравнению с интенсивностью этих сигналов в спектрах, снятых после установления равновесия. Это позволяет полагать, что в кристаллическом состоянии соединения 65, 66, 69 и 70 имеют 1,3,4-триазиновое строение **B**, а в растворе частично переходят в пирановую форму **B**. Напротив, при съемке во времени спектров ЯМР ^{13}C производного глюкозы 69, уменьшается интенсивность сигналов пирановой формы **B** и возрастает интенсивность сигналов триазиновой формы **B**, что позволяет принять для этого соединения пирановое строение **B** в кристаллическом состоянии. Наконец, в спектрах ЯМР ^{13}C производного рамнозы 67, снятых как непосредственно после растворения, так и через 48 ч, наблюдаются только сигналы α, β -диастереомеров пирановой формы **B**. Ни на одном примере нами не наблюдалось появления определяемых количеств гидразонной формы **A**; соответственно, термин «меркаптоацетилгидразон» для подобных систем носит условный характер.

Согласно спектральным данным, для растворов 3-меркаптопропионилгидразонов альдоз 71–76 в D_2O , снятых непосредственно после растворения, наблюдаются сигналы, принадлежащие пирановой форме **B**. Это позволяет предполо-

Схема 6



R = H, L-арабиноза (77), D-рибоза (78), R = Me, L-рамноза (79), R = CH₂OH, D-галактоза (80), D-глюкоза (81), D-манноза (82)

жить, что в кристаллическом состоянии соединения 71–76 имеют аналогичное строение. Через 48 ч после растворения соединений 71–76 в D₂O, когда вид спектров ЯМР ¹³C перестает изменяться, свидетельствуя о достижении равновесного состояния, наблюдаются сигналы, соответствующие как двум циклическим таутомерным формам Б и В, так и линейной 3-меркаптопропионилгидразонной форме А, при этом каждая циклическая форма представлена двумя пространственными изомерами. Положение равновесия варьируется в достаточно широких пределах – от соотношения 85:5:10% форм В, А и Б в случае производного глюкозы 75 до соотношения 50:10:40% в случае производного ксиллозы 72 соответственно.

2-Меркаптобензоилгидразоны альдоз (соединения 77–82), судя по изменению сигналов в спектрах ¹³C, имеют в кристаллическом состоянии циклическое бензо-1,3,4-тиадиазепиновое строение Б. Постепенно в спектрах ЯМР ¹³C соединений 77–82 в ДМСО-*d*₆ появляются сигналы, отвечающие второму конфигурационному изомеру бензо-1,3,4-тиадиазепиновой формы Б, определить 2R- или 2S-конфигурацию которых не представляется возможным. Для растворов продуктов конденсации гидразида 2-меркаптобензойной кислоты с арабинозой 77, рибозой 78 и галактозой 80 вид спектров ЯМР ¹³C перестает изменяться во времени, свидетельствуя, что не происходит переход в возможные линейную А и циклическую пирановую В формы.

При выдерживании 2-меркаптобензоилгидразонов рамнозы и глюкозы (соединения 79, 81) в растворе ДМСО-*d*₆ и периодической съемке спектров ЯМР ¹³C в течение 30 сут. наблюдается и спектрально фиксируется идущий во времени необратимый переход бензо-1,3,4-тиадиазепин Б → тетрагидропиран В. Для продукта конденсации гидразида 2-меркаптобензойной кислоты с манно-

зой **82** вид спектра ЯМР ^{13}C перестает меняться через 72 ч, фиксируя кольчато-линейно-кольчатое равновесие, в котором бензо-1,3,4-тиадиазепиновой форме **Б** (50%) противостоят линейная **А** (15%) и пирановая **В** (35%) формы, при этом каждая циклическая форма представлена двумя пространственными изомерами.

В Научно-исследовательском испытательном центре (медико-биологической защиты) Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны РФ проведено изучение радиопротекторной активности отдельных классов полученных соединений. С этой целью был проведен ряд экспериментов по выживанию мышей-самцов после перенесенного ими радиационного облучения. Оказалось, что наибольшей радиопротекторной активностью обладают отдельные меркаптоацетил- и 2-меркаптобензонилгидразоны альдоз (50% выживших животных). Полученные предварительные данные позволяют предположить, что исследуемые соединения благодаря комплексному действию на организм животных способны ослабить негативные последствия воздействия радиационного облучения и могут представлять интерес для дальнейшего углубленного изучения.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Взаимодействие алифатических и ароматических альдегидов и кетонов, а также альдоз с SH-содержащими гидразидами – тиогликолевой, 3-меркаптопропионовой и 2-меркаптобензойной кислот – служит методом синтеза неизвестных ранее меркаптоацетил-, 3-меркаптопропионил- и 2-меркаптобензонилгидразонов. Исследована склонность SH-группы полученных классов соединений к внутримолекулярному нуклеофильному присоединению по связи C=N гидразонного фрагмента, приводящему к образованию новых классов шести- и семичленных гетероциклических соединений – производных 1,3,4-тиадиазина и 1,3,4-тиадиазепина.
2. Методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C исследована способность к конформационной и конфигурационной видам изомерии, а также кольчато-цепной таутомерии меркаптоацетил-, 3-меркаптопропионил- и 2-меркаптобензонилгидразонов альдегидов, кетонов и альдоз в зависимости от структурных факторов и природы применяемого растворителя. Впервые обнаружены явления кольчато-цепной таутомерии типа: меркаптоацетилгидразон – 1,3,4-тиадиазин и 3-меркаптопропионил(2-меркаптобензонил-)гидразон – 1,3,4-тиадиазепин, а также примеры кольчато-кольчатых таутомерных равновесий типа: тетрагидропиран – 1,3,4-тиадиазин (или 1,3,4-тиадиазепин).
3. Определены пути практического использования меркаптоацетил- и 2-меркаптобензонилгидразонов альдоз, которые, благодаря комплексному дейст-

*Выражаем благодарность ст.научн.сотр., к.х.н. И.В. Лагоде (НИИЦ ГНИИИ ВМ) за участие в проведении биологических испытаний и обсуждении их результатов.

вию на организм животных, способны ослабить негативные последствия воздействия радиационного облучения и могут представлять интерес для дальнейшего углубленного изучения.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Черница Б.В., Ершов А.Ю., Комарова Д.А., Якимович С.И., Пакальнис В.В., Зерова И.В., Лагода И.В., Шаманин В.В. Циклическое строение N-метил-2-аминобензоил- и 2-меркаптобензоилгидразонов жирноароматических альдегидов. // Химия гетероциклич. соединений. – 2009. № 11. С. 1725–1727.
2. Черница Б.В., Алексеев В.В., Лагода И.В., Ершов А.Ю., Шаманин В.В. 2-Меркаптобензоилгидразоны альдегидов и альдоз и их циклизация в производные бензо-1,3,4-триазаепина. // Тезисы Всероссийской Молодежной конференции-школы «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века», 23–26 марта 2010 г., Санкт-Петербург, С. 167.
3. Дорошенко В.А., Комарова Д.А., Черница Б.В., Лагода И.В., Ершов А.Ю. 2-Аминобензоилгидразоны альдегидов и альдоз и их циклизация в производные хиазолина и бензо-1,3,4-триазепина. // Тезисы Всероссийской Молодежной конференции-школы «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века», 23–26 марта 2010 г., Санкт-Петербург, С. 63.
4. Алексеев В.В., Ершов А.Ю., Черница Б.В., Дорошенко В.А., Лагода И.В., Якимович С.И., Зерова И.В., Пакальнис В.В., Шаманин В.В. Строение продуктов конденсации альдоз с гидразидами 2-гидроксид- и 2-меркаптобензойных кислот. // Ж. орган. химии. – 2010. Т. 46. №6. С. 865–870.
5. Черница Б.В., Ершов А.Ю., Дорошенко В.А., Якимович С.И., Лагода И.В., Зерова И.В., Пакальнис В.В., Шаманин В.В. Кольчато-цепная таутомерия 2-меркаптобензоилгидразонов ароматических альдегидов. // Химия гетероциклич. соединений. – 2010. № 9. С. 1404–1409.
6. Дорошенко В.А., Павлова С.А., Черница Б.В., Ершов А.Ю. 2-Амино- и 2-меркаптобензоилгидразоны альдегидов и альдоз и их циклизация в производные хиазолина и бензо-1,2,4-триазепина (-1,3,4-триазаепина). // Тезисы 6-ой Санкт-Петербургской конференции молодых ученых «Современные проблемы науки о полимерах», 18–21 октября 2010 г., Санкт-Петербург, С. 94.



Напечатано методом ризографии
ИВС РАН. 2011 г.
тираж 100 экз.