

Семенов Н.С. (ДонНТУ), Спицын Н.В., Корженевская Н.Г. (ИнФОУ)

**РЕАКЦИИ ФОРМИЛ 1 ПИРИДИНИЙ ТИАЗОЛ 2 ОЛЯТОВ С
БИЦЕНТРОВЫМИ АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ НУКЛЕОФИЛАМИ
ОСОБЕННОСТИ СТАБИЛИЗАЦИИ ЗАРЯДОВ В ТИОСЕМИКАРБАЗОНАХ
ФОРМИЛ 1 ПИРИДИНИЙ ТИАЗОЛ 2 ОЛЯТОВ: ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ
СН N СВЯЗИ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПЕРЕНОС ЗАРЯДА**

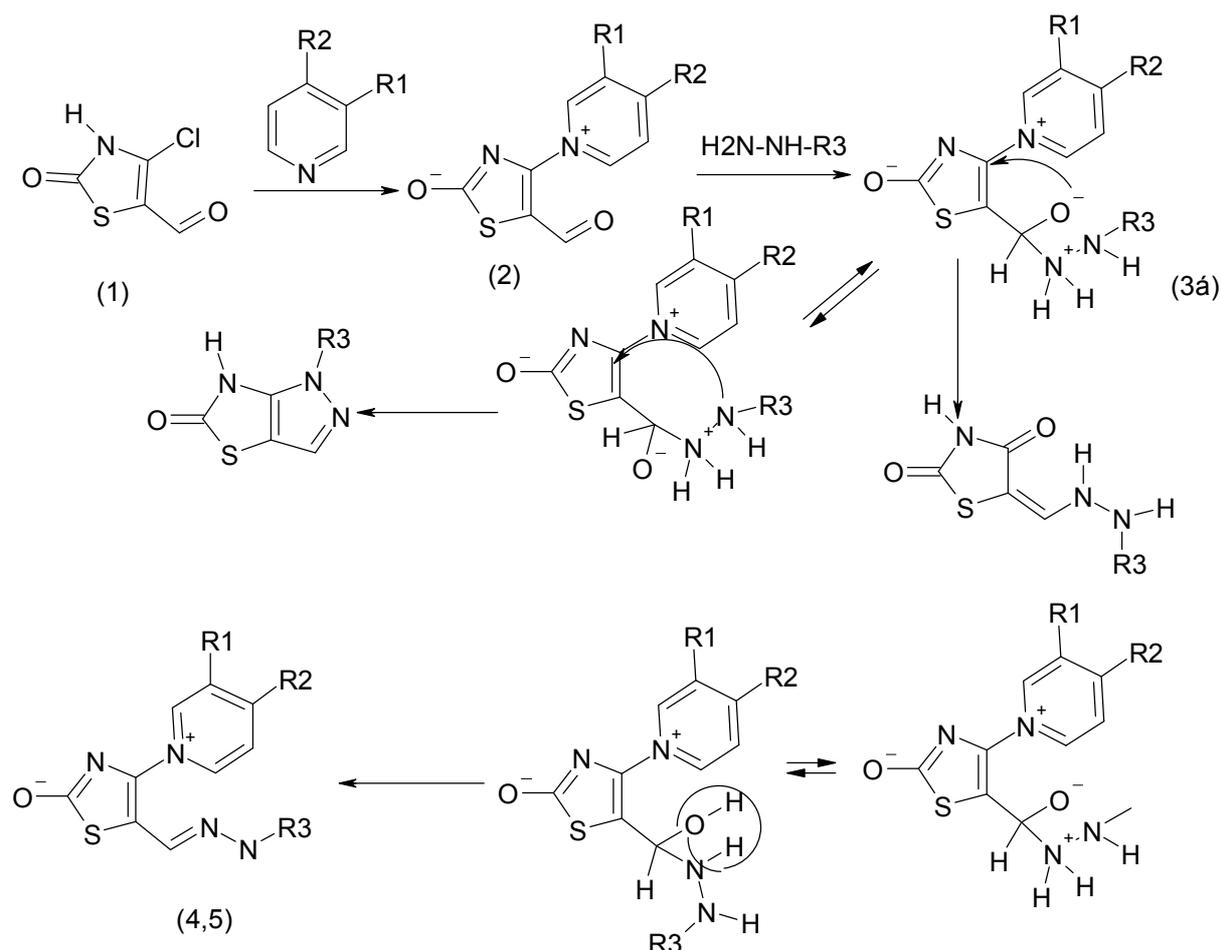
Проведен синтез семи и тиосемикарбазонов формил пиридиний тиазол олятов Установлена возможность стабилизации зарядов в тиосемикарбазонах бетаин альдегидов путем образования внутримолекулярных СН связей между атомами пиридиниевого катиона и атомами азота амидного и азометинового фрагмента анионоидной части путем сравнения спектров ПМР модельных соединений резонансом α протонов пиридиния γ протонов пиридиния в среде ДМСО где ВМВС проявляются и в среде где связи разрываются В разбавленных растворах тиосемикарбазоны стабилизируются за счет образования внутримолекулярного КПЗ n п типа путем переноса заряда от n пары азометинового азота на пиридиниевый катион Тиосемикарбазоны обладают выраженной противовирусной активностью в опытах на моделях стафилококковый бактериофаг Семикарбазоны проявляют умеренное кокцидиостатическое действие

Ранее [1] было установлено что взаимодействие бигетероциклических бетаин-альдегидов строения (2) с ароматическими аминами приводит не к образованию азометинов (3) указанных бетаинальдегидов, а протекает, в зависимости от рН среды и соотношения реагентов по двум направлениям, одно из которых приводит к азометинам азолидин-2,4-дион-5-альдегида, второе к 4-аминоазолидонам-2.

В случае реакций соединений (2) с бицентровыми азотсодержащими нуклеофилами гидразинового типа следовало ожидать, помимо реализации двух вышеуказанных путей взаимодействия, также пути приводящего к конденсированному тиазолон-2 за счет замещения пиридинового цикла вторым атомом азота гидразинового остатка в тетразарядном интермедиате (3б) по аналогии реакции с о-фенилендиамином [2]

Поскольку известна противотуберкулезная [3, 4], противовирусная [5] противоопухолевая [6] активность тиосемикарбазонов, а также широкий спектр антимикробной активности семикарбазонов 5-нитрофурурола (фурацилин) [7] в настоящей работе, помимо задачи изучения направления трансформации тетразарядных интермедиатов типа (3б) ставилась задача разработки подходов к синтезу ранее неизвестных тиосеми- и семикарбазонов 5-формил-4-(1-пиридиний)-тиазол-2-лятов (4, 5) и установления способов стабилизации зарядов в них как в новых внутренних солях [8]. Реакция проводилась в условиях кислотного катализа (в среде уксусной кислоты или с ее добавками), так как углерод альдегидной группы в бетаинальдегидах (2) дезактивирован за счет наличия делокализованного отрицательного заряда в анионоидной части, что затрудняет процесс нуклеофильного замещения карбонильного кислорода. В результате с выходом близким к количественному были получены нормальные

продукты присоединения (4, 5) тиосеми- и семикарбазида к альдегидной группе. Полученные производные характеризуются относительно высокой температурой плавления, более глубокой окраской и лучшей растворимостью нежели соответствующие им бетаинальдегиды (2). Как и исходные бетаины, соединения (4, 5) растворимы в сильных минеральных и органических кислотах, образуя легко гидролизующиеся соли (табл.1).



В спектрах ПМР тиосемикарбазонов (4) (табл.2) снятых в ДМСО-D₆, наряду с группами сигналов в слабых полях, характеризующими резонанс протонов пиридиниевого катиона и азометинового фрагмента (HC=N, N₍₂₎H, N₍₄₎H), наблюдается достаточно узкий синглет в сильнополюсной части спектра (1,88–1,73 м.д.), который, как и сигналы, относимые к N₍₂₎H, N₍₄₎H исчезают в среде трифторуксусной кислоты.

Величина химсдвига указанного протона близка к таковому у алифатических меркаптанов [9] и, таким образом, может быть отнесена к резонансу SH группы. На основании указанного можно сделать вывод о том, что соединения (4) в растворе ДМСО-D₆ находятся в виде тиольной формы (4.1). При этом, как следует из данных, приведенных в табл.3, величины химсдвигов указанных групп протонов закономерно изменяются в зависимости от природы заместителя в пиридиниевом катионе. Сигналы HC₍₂₎ и HC₍₆₎ протонов пиридиниевого катиона (растворитель ДМСО) как и в случае бетаинов (2) [10] смещены в более слабые поля по сравнению с

Таблица . Тиосемикарбазоны 5-формил-4-(1-пиридиний)-тиазол-2-олятов

№	R ₁	R ₂	Выход,	T _{пл} , °C	Найдено,				Брутто- формула	Вычислено,			
					C	H	N	S		C	H	N	S
4а	H	H	98	248-250	43.2	3.3	25.1	22.7	C ₁₀ H ₉ N ₅ OS ₂	43.0	3.2	25,1	22,9
4б	CH ₃	H	95	210-212	45.2	4.0	23.7	21.7	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ OS ₂	45.1	3.8	23,9	21,8
4в	H	CH ₃	97	225-227	45.0	3.9	23.9	21.6	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ OS ₂	45.1	3.8	23,9	21,8
4г	C ₂ H ₅	H	95	215-217	46.7	3.8	22.7	20.7	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ OS ₂	46.9	3.6	22,8	20,9
4д	H	i-C ₃ H ₇	98	256-257	48.9	4.9	21.7	19.9	C ₁₃ H ₁₅ N ₅ OS ₂	48.6	4.7	21,8	19,9
4е	CH ₃	CH ₃	95	238-240	46.9	3.7	22.8	20.7	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ OS ₂	46.9	3.6	22,8	20,9
4ж	H	CH ₂ - C ₆ H ₅	92	246-248	55.6	4.3	19.0	17.2	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ OS ₂	55.3	4.1	19,0	17,3

Таблица . Семикарбазоны 5-формил-4-(3R¹,4R²-1-пиридинио)-тиазол-2-олятов

№	R ₁	R ₂	Выход,	T _{пл} , °C	Найдено,				Брутто- формула	Вычислено,			
					C	H	N	S		C	H	N	S
5а	H	H	97	280-282	45.8	3.2	26.5	12.0	C ₁₀ H ₉ N ₅ OS ₂	43.0	3.2	25,1	22,9
5б	CH ₃	H	95	227-229	47.8	4.0	25.4	11.5	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ OS ₂	45.1	3.8	23,9	21,8
5в	H	CH ₃	95	241-243	47.9	4.2	25.3	11.6	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ OS ₂	45.1	3.8	23,9	21,8
5г	C ₂ H ₅	H	96	274-276	49.5	4.7	24.1	10.9	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ OS ₂	46.9	3.6	22,8	20,9
5д	H	i-C ₃ H ₇	94	277-279	51.3	5.0	22.9	10.5	C ₁₃ H ₁₅ N ₅ OS ₂	51.2	4.9	23,0	10,5
5е	CH ₃	CH ₃	94	232-234	51.4	4.7	23.1	10.4	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ OS ₂	51.2	4.9	23,0	10,5

соответствующими метилсульфатами N-метилпиридиния, димедонилидами и илидами ацетоуксусного эфира [11]. Указанные сигналы, как и в случае бетаинов (2), претерпевают заметный диамагнитный сдвиг при переходе от ДМСО к CF_3COOH , напротив, сигналы γ - и β - протонов испытывают парамагнитное смещение. Исходя из этого можно предположить наличие внутримолекулярных $\text{CH} \cdots \text{N}$ связей между α -протонами пиридиниевого катиона, амидным атомом азолат-аниона, с одной стороны, а также между атомом азота азометинового остатка, с другой. Если образование связи в илидах 2-(N-пиридиний)-1,3-индандионов [11] не вызывает сомнений прежде всего из-за структурных факторов [11] (молекула почти плоская), то в случае соединений (4) это не казалось очевидным, так как образование такой ВМВС требует достраивания, наряду с классическим пятичленным циклом с участием амидного атома азота, неклассического семичленного цикла с вовлечением азометинового атома азота, для чего данный атом должен быть выведен из плоскости азольного кольца.

Таблица . Спектры ПМР соединений 4б-г

№.	Растворитель	R ₁	R ₂	Величины химсдвигов протонов, σ , м.д.			
				H-2, H-6	H-3, H-5	H-4	H-C=N
4 б	ДМСО CF_3COOH	CH_3	H	9,07	8,10	8,54	7,80
				8,95	8,21	8,73	8,05
4 в	ДМСО CF_3COOH	H	CH_3	8,88	7,85	-	7,63
				8,85	8,05	-	8,00
4 г	ДМСО CF_3COOH	C_2H_5	H	9,00	8,03	8,57	7,73
				8,93	8,23	8,73	8,01

Таблица (продолжение)

№.	Величины химсдвигов протонов, σ , м.д.				
	N ₄ -H	N ₂ -H	SH	Прочие сигналы	Стандарт
4 б	10,90	7,12	1,88	2,50 (с, 3H, CH_3)	ТМС
	-	-	-	2,75 (с, 3H, CH_3)	ТМС
4 в	11,63	6,97	1,73	2,33 (с, 3H, CH_3)	ДМСО
	-	-	-	2,84 (с, 3H, CH_3)	ТМС
4 г	10,90	7,17	1,83	2,90 (кв, 2H, CH_2), 1,23 (т, 3H, CH_3)	ТМС
	-	-	-	3,05 (кв, 2H, CH_2), 1,45 (т, 3H, CH_3)	

Как показал просмотр литературы, оптимальная линейная конфигурация не является необходимым условием для образования ВМВС и в большинстве случаев не достигается [12], а обнаруженный тип связей относится к числу наименее изученных [13], в чем и состоит новизна обнаруженного факта.

Температуры плавления веществ определены с использованием микронагревательного столика типа Voetius (образцы плавятся с разложением).

Хлор формилтиазолин он . Синтезирован по разработанной ранее прописи [14].

-*Формил пиридиный тиазол оляты* (2). Получены по методу описанному нами в [13].

Тиосемикарбазоны *формил пиридиный тиазол олятов* (4а-ж).

К суспензии 10 ммоль соответствующего бетаинальдегида (2а-ж) в 15 мл концентрированной уксусной кислоты добавляют 1.00 г тиосемикарбазида и нагревают при 70–75°C, перемешивая реакцию массу с помощью магнитной мешалки. Через 4 часа выпавший осадок отфильтровывают, промывают двумя порциями эфира по 5 мл и кристаллизуют из воды.. Характеристики полученных соединений представлены в таблицах 1–3.

Семикарбазоны формил пиридиный тиазол олятов(5а-е). К смеси соответствующего бетаинальдегида(10 ммоль) и 0,98 г (13 ммоль) семикарбазида в 20 мл этанола добавляют 0,5 мл концентрированной уксусной кислоты и нагревают при 75–78°C и хорошо перемешивании в течение 6 часов. Осадок отделяют, промывают 10 мл эфира, сушат и кристаллизуют из воды. Характеристики синтезированных веществ приведены в табл. 5.

Таблица . Соединения 5а-е

№	R ¹	R ²	Выход,	T _{пл} , °C	Найдено,			
					C	H	N	S
5а	H	H	97	280–282	45.8	3.2	26.5	12.0
5б	CH ₃	H	95	227–229	47.8	4.0	25.4	11.5
5в	H	CH ₃	95	241–243	47.9	4.2	25.3	11.6
5г	C ₂ H ₅	H	96	274–276	49.5	4.7	24.1	10.9
5д	H	i-C ₃ H ₇	94	277–279	51.3	5.0	22.9	10.5
5е	CH ₃	CH ₃	94	232–234	51.4	4.7	23.1	10.4

Таблица . (Продолжение)

Брутто-формула	Вычислено,			
	C	H	N	S
C ₁₀ H ₉ N ₅ OS ₂	43.0	3.2	25,1	22,9
C ₁₁ H ₁₁ N ₅ OS ₂	45.1	3.8	23,9	21,8
C ₁₁ H ₁₁ N ₅ OS ₂	45.1	3.8	23,9	21,8
C ₁₂ H ₁₃ N ₅ OS ₂	46.9	3.6	22,8	20,9
C ₁₃ H ₁₅ N ₅ OS ₂	51.2	4.9	23,0	10,5
C ₁₂ H ₁₃ N ₅ OS ₂	51.2	4.9	23,0	10,5

Литература

1. Луканюк С.С., Кочканян Р.О. Химия гетероциклических соединений, 1985. №8. С. 1051–1055.
2. Кочканян Р.О., Заритовский А.Н., , Круглова А.Б., Ключев Н.А. Химия гетероциклических соединений, 1986. № 2. С. 233–238.
3. Золотухин С.И. Учебное пособие по фармакологии. М.: Медицина, 1975. С. 196.

4. Халилова С.Ф., Поплавская И.А., Блонская Л.И., Благодарный Я.А. Химико-фармацевтический журнал, 1986. Т. 20. № 12. С. 1469–1472.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Ч.2 М.: Медицина, 1977. С. 122.
6. Биюшкин В.Н., Чумаков Ю.М. Химико-фармацевтический журнал, 1982. № 9. С. 66–67.
7. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971. С. 152.
8. Джонсон А. Химия илидов. М.: Мир, 1969. 400 с.
9. Идентификация органических соединений: Пер. с англ./ Р.Шрайнер, Р. Фьюзон, Д.Кертин, Т.Морилл. М: Мир, 1983 С. 387.

© Семенов Н С Спицын Н В Корженевская Н Г

УДК 547.7 89`821+547.879`833+547.781`821+547.789+547.783`532

Семенов Н.С.(ДонНТУ), Спицын Н.В., Котенко Е.Н.(ИнФОУ)

АЦИДОЛИЗ ФОРМИЛ 1 ПИРИДИНИО ТИАЗОЛ 2 ОЛЯТОВ И 1 ФЕНИЛ ФОРМИЛ 1 ПИРИДИНИО ИМИДАЗОЛ 2 ОЛЯТОВ НОВЫЙ СИНТЕЗ ГАЛОГЕН ФОРМИЛТИАЗОЛИН 2 ОНОВ

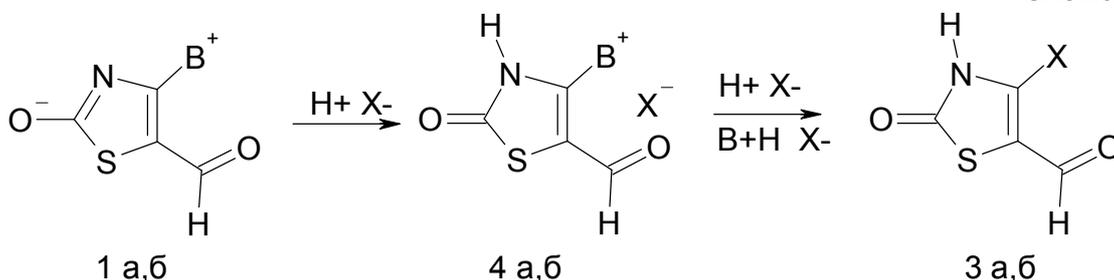
Проведен сравнительный анализ кислотного расщепления бетаинов тиазольного и имидазольного рядов содержащих пиридиниевый и изохинолиниевый катионы. Описан новый синтез бром и иод формилтиазолин онов. Различия в химических свойствах бетаинов объяснены особенностями делокализации отрицательного заряда в тиазольном и имидазольном кольцах промежуточных соединений.

Расщепление межъядерной связи в илидах нуклеофильными анионами кислот в литературе описано [1], для бетаинов аналогичное не обнаружено.

С целью сравнения химических свойств бетаинов и илидов нами изучено взаимодействие некоторых бетаинов ряда тиазола (1а,б) и имидазола (2а,б) с бромисто- и иодистоводородными кислотами.

Как было установлено, бетаинальдегиды тиазольного (1а,б) и имидазольного (2а,б) рядов по-разному вступают в реакцию кислотного расщепления, проявляя при этом как сходные с илидами свойства (бетаины (1а,б)), так и отличные от них (бетаины (2а,б)). Ацидолиз бетаин-альдегидов тиазола (1а,б) содержащих пиридиниевый (1а) или изохинолиниевый (1б) катионы, с бромисто- и иодистоводородными кислотами приводит к образованию 4-галоген-5-формилтиазолин-2-онов (3а,б). Интермедиатами реакции являются соли бетаинов (4а,б) которые были выделены (схема 1).

Схема 1



1: а В = пиридин, б = изохинолин 3: а Х = бром, б Х = йод
4: а В = изохинолин, Х = бром, б В = изохинолин, Х = хлор.