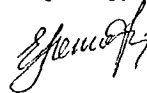


На правах рукописи



ЛЕТОВА Елена Борисовна

**4-ЗАМЕЩЕННЫЕ ТИОСЕМИКАРБАЗИДЫ В СИНТЕЗЕ
И МОДИФИКАЦИЯХ АЗОЛОВ И АЗИНОВ**

02.00 03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**



ЕКАТЕРИНБУРГ – 2007

Работа выполнена в лаборатории гетероциклических соединений Института органического синтеза им И Я Постовского УрО РАН (г Екатеринбург)

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

Доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник

Филякова Вера Ивановна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ

Доктор химических наук, профессор

Липунова Галина Николаевна

Уральский государственный технический университет – УПИ, г Екатеринбург

Кандидат химических наук, доцент

Усачев Борис Иванович

Уральский государственный университет им А М Горького, г Екатеринбург

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Институт элементоорганических соединений
им А Н Несмеянова РАН, г Москва

Защита состоится «21» мая 2007г в 15⁰⁰ на заседании диссертационного совета Д 212 285 08 в Уральском государственном техническом университете, по адресу Екатеринбург, ул Мира, 28, третий учебный корпус УГТУ-УПИ, аудитория Х-420

Ваш отзыв, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу 620002, Екатеринбург, К-2, Уральский государственный технический университет, ученому секретарю совета института, тел (343)375-45-74, факс (343)375-41-35.

e-mail sec@ios.uran.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральского государственного технического университета

Автореферат разослан «20» апреля 2007г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
Кандидат химических наук, с н с

Лоскут

Поспелова Т А

Актуальность работы Тиосемикарбазиды являются полифункциональными соединениями, что позволяет использовать их для формирования разнообразных гетероциклов, включая гетероциклические ансамбли и конденсированные системы. На основе конденсаций тиосемикарбазидов с моно- и биелектрофилами могут быть получены производные тиазолов, пиразолов, тиадиазолов, триазолов, тиадiazинов, триазинов и других азотсодержащих гетероциклов.

Интерес к тиосемикарбазидам и соединениям, полученным на их основе, обусловлен наличием в их ряду значительного количества биологически активных соединений. Одним из способов изменения спектра действия и повышения биологической активности органических соединений является введение в их молекулу атома фтора и фторалкильных заместителей, а также полиэфирных фрагментов. Однако количество фторароматических тиосемикарбазидов ограничено, а примеров синтеза тиосемикарбазидов, модифицированных полиэфирными фрагментами, нет. С другой стороны, в литературе нами обнаружено лишь несколько примеров вовлечения в конденсации с тиосемикарбазидами электрофилов, содержащих фторированные заместители, причем строение полученных гетероциклов в большинстве случаев строго не доказано. Практически не исследовано и другое перспективное направление формирования гетероциклических систем с участием замещенных тиосемикарбазидов: тандемные реакции с π -дефицитными 1,4-дiazиновыми и 1,2,4-триазиновыми системами.

Цель работы Синтез тиосемикарбазидов, содержащих в четвертом положении фторарильные заместители, фрагменты подандов и краун-эфиров, исследование их гетероциклизаций с фторсодержащими карбоновыми кислотами и их эфирами, 1,3-дикетонатами лития, ди- и триазинами.

Выбор реагентов обусловлен тем, что фторсодержащие моно- и дикарбонильные соединения всесторонне исследуются в ИОС УрО РАН в течение ряда лет. В практику органического синтеза введены новые синтоны, способные к разнообразным трансформациям фторсодержащие 1,3-дикетонаты лития. Однако их реакции с 4-замещенными тиосемикарбазидами исследованы не были. С другой стороны, многочисленные исследования, проведенные в УГТУ-УПИ и ИОС УрО РАН, показали, что тандемные реакции азинов с различными бинуклеофилами являются мощным инструментом в формировании аннелированных гетероциклических систем.

Работа выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ института органического синтеза УрО РАН по темам «Изучение реакционной способности

нейтральных и катионных форм азаароматических гетероциклов по отношению к нуклеофильным реагентам, в том числе би- и полифункциональным» (гос регистрация № 01 2 00 3 03759), «Новые фторсодержащие синтоны и разработка путей направленного введения фторалкильных заместителей в органические соединения с целью придания им комплекса практически полезных свойств» (гос регистрация № 01 2 00105151). Отдельные части работы выполнялись при финансовой поддержке грантов РФФИ (проект № 06-03-33172), гранта Минпромнауки России (№ НШ 1766 2003 3), гранта молодежных проектов УрО РАН

Научная новизна

Впервые синтезированы тиосемикарбазиды, содержащие в четвертом положении фрагменты подандов и краун-эфиров

Показано, что в конденсациях эфиров фторкарбоновых кислот с 4-замещенными тиосемикарбазидами наряду с ожидаемыми 4,5-дигидро-3-фторалкил-1,2,4-триазол-5(1*H*)-тионами образуются продукты их *S*-метилирования

Установлено, что конденсация фторуксусных кислот с 4-замещенными тиосемикарбазидами приводит к смеси ацилтиосемикарбазидов, 5-фторалкил-1,3,4-тиадиазолов и 4,5-дигидро-1,2,4-триазол-5(1*H*)-тионов. Выявлены факторы, позволяющие получать в указанной конденсации исключительно 4,5-дигидро-1,2,4-триазол-5(1*H*)-тионы

Выявлены характеристичные сигналы в ИК спектрах и спектрах ЯМР ^1H и ^{19}F , позволяющие сделать выбор между тиадиазолом и триазолинтионом – возможными продуктами циклоконденсаций карбоновых, фторкарбоновых кислот и их эфиров с 4-замещенными тиосемикарбазидами

Показано, что нефторированные 4,5-дигидро-1,2,4-триазол-5(1*H*)-тионы в кислой среде претерпевают изомеризацию в соответствующие тиадиазолы, в то время как фторалкилсодержащие триазолинтионы в аналогичных условиях не изомеризуются

Установлено, что 5-трифторалкил-1,3,4-тиадиазолы в кислой среде претерпевают необратимую изомеризацию в 3-фторалкил-1,2,4-триазол-5(1*H*)-тионы

Показано, что обработка 3-фторалкил-1,2,4-триазол-5(1*H*)-тионов ацетатом меди приводит к медным комплексам, из которых легко получают изомерные 5-трифторалкил-1,3,4-тиадиазолы путем обработки комплексов водным раствором кислоты

Взаимодействием 4-замещенных тиосемикарбазидов с фторалкилсодержащими 1,3-дикетонатами лития получены новые представители замещенных 5-фторалкил-5-гидроксипиразолинов, в том числе – с фрагментами подандов и краун-эфиров

Циклизацией 4-арил-тиосемикарбазидов с 3-фенил-1,2,4-триазином посредством тандема реакций $\text{A}_\text{N}-\text{A}_\text{N}$ впервые осуществлено аннелирование тиазольного цикла с образованием тетрагидрогиазоло[4,5-*e*]-1,2,4-триазинов

Взаимодействием 4-замещенных тиосемикарбазидов с тетрафторборатом 2,3-дихлор-1-этилпиразиния за счет тандемных реакций $S_N(AE)^{iso}-S_N(AE)^{iso}$ осуществлен синтез новых азиниевых систем - пиразино[2,3-*e*]-1,3,4-тиадиазинов

Практическое значение Разработаны пути синтеза производных триазола, тиадиазола, пиразола, конденсированных систем (функционализированных тиазолотриазинов, пиразино-тиадиазинов), в том числе - содержащих фторалкил-, фторарильные заместители, фрагменты подандов и краун-эфиров

Выявлены соединения, обладающие активностью в отношении дремлющих туберкулезных клеток и представляющие интерес для практической медицины

Разработан стандартный образец состава 5-трифторметил-2-морфолино-1,3,4-тиадиазола для количественного химического анализа органических соединений (ГСО 8853-2007 в реестре Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии)

Апробация работы. Материалы работы представлены на 4-ом Международном симпозиуме по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийсодержащих соединений (Санкт-Петербург, 2002), на XV Международной научно-технической конференции «Химические реактивы и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2002), на IV Всероссийской конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" (Саратов, 2003), на XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003), на Международном симпозиуме «Advances in Synthetic, Combinatorial and Medicinal Chemistry» (Москва, 2004), на XX Украинской конференции по органической химии (Одесса, 2004), на молодежных научных школах-конференциях по органической химии (Екатеринбург, 2002, 2004, Новосибирск, 2003, Казань, 2005), на Первом Российском Научном Форуме «Демидовские чтения на Урале» (Екатеринбург, 2006), на VII Всероссийской конференции «Химия фтора» (Москва 2006) По теме диссертации опубликовано 5 статей

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 208 страницах, список литературы включает 141 наименование Работа содержит 55 таблиц и 27 рисунков

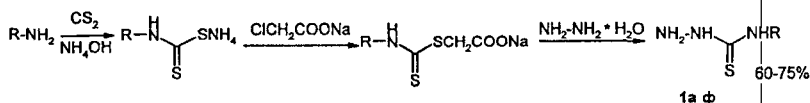
Идентификация продуктов реакций Строение всех полученных в работе соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК и ЯМР 1H спектроскопии Для ряда соединений дополнительно использованы данные ЯМР ^{19}F , ^{13}C спектроскопии (в том числе НЕТCOR и НМВС эксперименты), масс-спектрометрии, хромато-масс-спектрометрии и рентгеноструктурный анализ

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

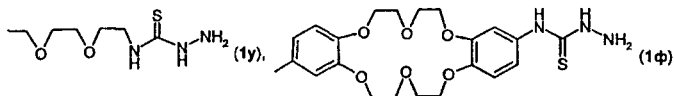
1. Синтез 4-замещенных тиосемикарбазидов.

По известной методике¹ последовательной обработкой амина сероуглеродом, хлорацетатом натрия и гидразингидратом без выделения промежуточных продуктов получен ряд тиосемикарбазидов, содержащих в четвертом положении (фтор)арильные заместители, фрагменты гетероциклов, подандов и краун-эфиров (схема 1) Соединения 1в,е,к,н,р,у,ф синтезированы впервые

Схема 1



R = 4-FC₆H₄ (1а), 2-FC₆H₄ (1б), 3,4-F₂C₆H₃ (1в), 4-CF₃C₆H₄ (1г), 3-CF₃C₆H₄ (1д), 4-CF₃OC₆H₄ (1е), Ph (1ж),
 3-CH₃C₆H₄ (1з), 4-CH₃C₆H₄ (1и), 4-*t*-BuC₆H₄ (1к), 4-CH₃OC₆H₄ (1л) 2-CH₃OC₆H₄ (1м) 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (1н),
 3 ClC₆H₄ (1о), 4-ClC₆H₄ (1п), 3-BrC₆H₄ (1р), 3-Py (1с) 1-Pyр (1т).



4-Фторарилтиосемикарбазиды 1а,б,г,д ранее были получены другим методом – взаимодействием фторарилизоотиоцианатов с гидразинами. Исползованный в данной работе метод имеет ряд преимуществ: доступность реагентов, отсутствие необходимости использования безводных сред.

2. Синтезы на основе 4-замещенных тиосемикарбазидов

Синтетическая ценность тиосемикарбазидов определяется прежде всего тем, что они могут проявлять свойства N₍₁₎,N₍₄₎-, N₍₁₎,N₍₂₎-, N₍₂₎,N₍₄₎-, N₍₁₎,S-, N₍₂₎,S-, N₍₄₎S –бинуклеофилов

2.1. Тиосемикарбазиды в реакциях с карбонильными соединениями

2.1.1. Конденсация тиосемикарбазидов с эфирами карбоновых, гетерилкарбоновых и фторкарбоновых кислот

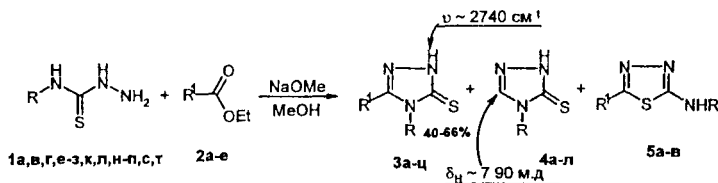
Согласно литературным данным циклизация тиосемикарбазидов с эфирами карбоновых кислот в основной среде приводит к образованию триазолинтионового цикла, а в кислой среде – тиадiazольного. Конденсация 4-замещенных тиосемикарбазидов с эфирами карбоновых кислот в присутствии метилата натрия считается удобным методом синтеза

¹ Казаков В.Я., Постовский И.Я. Синтезы и некоторые реакции 4-замещенных тиосемикарбазидов // Доклады Академии Наук СССР, 1960 - 134, №4 - С 824-827

триазолинтхионов Однако, примеров синтеза триазолинтхионов с использованием эфиров фторкарбоновых кислот и фторарилзамещенных тиосемикарбазидов в литературе нет

Нами установлено, что в аналогичных условиях конденсации тиосемикарбазидов **1** с эфирами карбоновых и гетерилкарбоновых кислот **2** приводят к смеси продуктов триазолинтхионов **3** (основной продукт), незамещенных по третьему положению цикла триазолинтхионов **4** и триадиазолов **5** (соединения **4** и **5** -минорные продукты) (схема 2)

Схема 2



R = 4-FC₆H₄ (**1а**, **3в**, **с ф**, **4к**, **5а**) 3-4-F₂C₆H₃ (**1в**, **3б**), 4-CF₃C₆H₄ (**1г**, **3г**, **4а**) 4-CF₃OC₆H₄ (**1е**, **3а**, **4и**)
 Ph (**1ж**, **3ж**, **н**, **т**, **4з**) 3-CH₃C₆H₄ (**1з**, **3м п**, **4е**) 4-*t*-BuC₆H₄ (**1к**, **3з**, **4б**), 4-CH₃OC₆H₄ (**1л**, **3к**, **о**, **ц**, **4г**),
 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**1н**, **3л**, **4дд**-ClC₆H₄ (**1о**, **3и**, **х**, **4в**), 4-ClC₆H₄ (**1п**, **3р**, **у**, **ж**, **5б**) 3-Рур (**1с**, **3е**, **4п**),
 1-Рур (**1т**, **3д**, **5в**)
 R¹ = H (**2а**, **5в**), CH₃ (**2б**, **3а-м**, **5а**) Pr (**2в**, **3н-п**) *t*-Pr (**2г**, **3р**, **5б**), 3-Рур (**2д**, **3ф-ц**), Th (**2е**, **3с-у**)

Соотношение продуктов **3-5**, которое определялось по спектрам ЯМР ¹H и ¹⁹F, варьируется в зависимости от заместителей R и R¹ Соединения **3а,б,д-ж,м,н,с,ф,х,ц** выделены как индивидуальные вещества Наличие в реакционных смесях соединений **4** связано с прохождением конкурентных процессов² Триазолинтхионы **4а,е,з-л** также синтезированы нами конденсацией тиосемикарбазидов **1** с этилформиатом **2а** в аналогичных условиях Структура 4,5-дигидро-4-фенил-1,2,4-триазол-5(1H)-тиона **4з** была доказана методом PCA (рис 1)

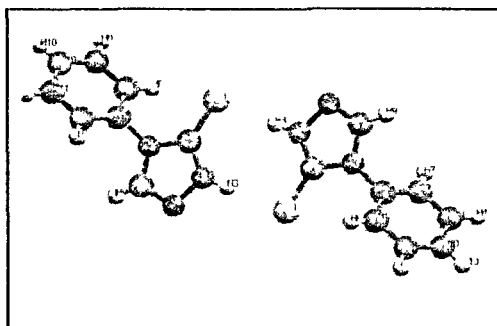
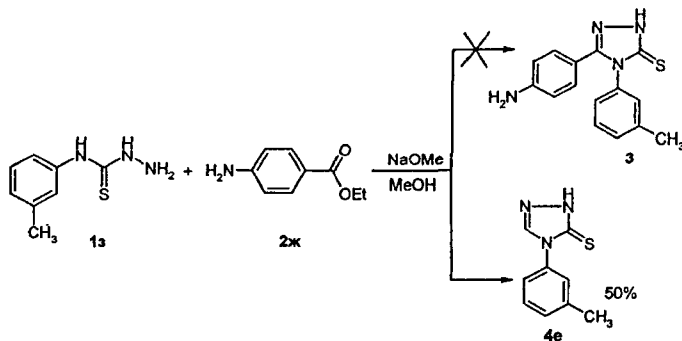


Рис 1 Кристаллическая структура соединения **4з**

² Наиболее вероятным представляется образование в условиях реакции триметилортоформиата в результате взаимодействия тиосемикарбазидов с метанолом, которое включает присоединение метоксигруппы по электрофильному центру, замещение групп -SH и -N_(α)HR, элиминирование азота и водорода из фрагмента гидразина

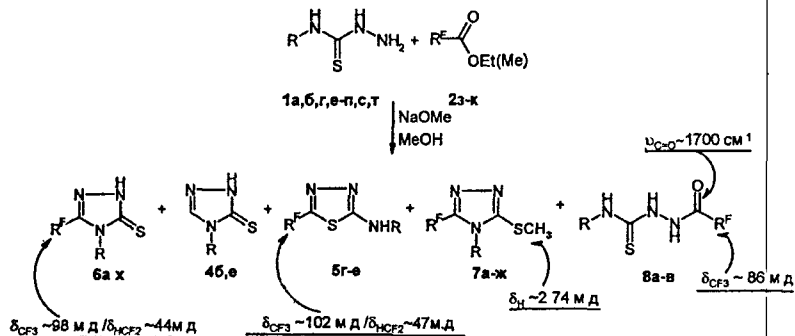
При взаимодействии тиосемикарбазида **1з** с этиловым эфиром *l*-аминобензойной кислоты **2ж** выделен один продукт - **4е**. Образование триазолинтiona **3** с $R^1 = 4-NH_2C_6H_4$ не наблюдалось (схема 3). Триазолинтон **4е** также получен конденсацией тиосемикарбазида **1з** с этилформиатом **2а** (схема 2)

Схема 3



Нами впервые исследовано взаимодействие 4-замещенных тиосемикарбазидов **1** с эфирами фторкарбоновых кислот **2з-к**. Установлено, что данные реакции приводят к еще более сложной смеси продуктов, среди которых идентифицированы триазолинтiony **6а-х**, незамещенные по третьему положению цикла триазолинтiony **4б,е**, триадиазолы **5г-е**, *S*-метилпроизводные меркаптотриазолов **7а-ж** и ацилтиосемикарбазиды **8а-в** (схема 4)

Схема 4

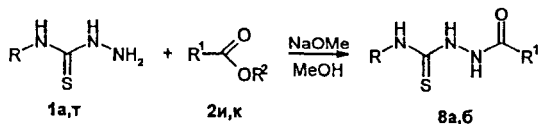


$R = 4-F_3C_6H_4$ (**1а**, **6а,о**; **8а**), $2-F_3C_6H_4$ (**1б**, **5е**, **6х**, **7е**, **8в**), $4-CF_3C_6H_4$ (**1г**, **6б,п**), $4-CF_3OC_6H_4$ (**1е**, **6н**), Ph (**1ж**; **6д,р**, **7б,ж**), $3-CH_3C_6H_4$ (**1з**, **4е**, **5д**, **6з,ф**), $4-CH_3C_6H_4$ (**1м**, **6г**, **7а**), $4-t-Bu-C_6H_4$ (**1к**, **4б**, **6к**), $4-CH_2OC_6H_4$ (**1л**, **6м,т**; **7д**), $2-CH_3OC_6H_4$ (**1и**, **6л**), $3,4-(CH_3O)_2C_6H_3$ (**1н**, **6в**), $3-ClC_6H_4$ (**1о**, **6ж,с**, **7е**), $4-ClC_6H_4$ (**1п**, **6е**), $3-Py$ (**1с**, **5г**, **6и,у**, **7г**), $1-Pyr$ (**1т**, **8б**)
 $R^F = HCF_2$ (**2з**, **5г**, **6а-м**, **7а-д**), CF_3 (**2и**, **5д,е**, **6н-х**, **7е,ж**, **8б,в**), $H(CF_2)_4$ (**2к**, **8а**)

Соотношение полученных продуктов по данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{19}F варьируется в зависимости от заместителей R и R^F Соединения **6а-г,е-з,л,н-п,с-у**, **7а-в,д** выделены нами препаративно По-видимому, алкилирование соединений **6** осуществляется метиловым эфиром трифторуксусной кислоты Сведения об использовании эфиров фторкарбоновых кислот в качестве алкилирующих агентов в литературе имеются

При конденсации тиосемикарбазидов **1а,г** с эфирами **2и,к** в качестве единственных продуктов были выделены соответствующие ацилтиосемикарбазиды (схема 5) Вероятно, невозможность дальнейшей циклизации соединений **8а,б** объясняется стерическим влиянием пиперидильного заместителя при атоме N₍₄₎ (**8б**), либо из-за стерических затруднений, возникающих при атаке арилзамещенным атомом азота карбонильной группы, экранированной достаточно объемным полифторалкильным заместителем (**8а**)

Схема 5



R = 4-FC₆H₄ (**1а**, **8а**), 1-Пур (**1г**, **8б**)

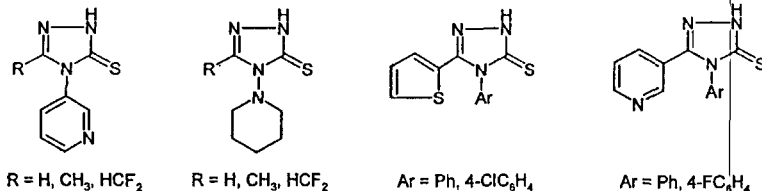
R¹ = CF₃ (**2и**, **8б**), H(CF₂)₄ (**2к**, **8а**)

R² = Me (**2и**), Et (**2к**)

Таким образом, конденсация эфиров карбоновых, гетерилкарбоновых и фторкарбоновых кислот с тиосемикарбазидами приводит к различным продуктам и их смесям Однако, при использовании эфиров карбоновых и гетерилкарбоновых кислот основными продуктами являются триазолинтионы **3** с заместителем R¹ в положении 3 цикла (выходы 40-84%) В конденсации тиосемикарбазидов с эфирами фторкарбоновых кислот основными продуктами реакции являются триазолинтионы **6** (выходы 17-71%) и продукты их S-метилирования **7** (выходы 40-50%) Конденсация фторарилсодержащих тиосемикарбазидов с эфирами карбоновых кислот приводит к образованию триазолинтионов **3а-г,с,ф**, **4а,и,к**, содержащих фторарильный заместитель в четвертом положении цикла Использование эфиров ди- и трифторуксусных кислот и нефторированных тиосемикарбазидов дает триазолинтионы **6в-м,р-ф**, содержащие фторалкильный заместитель в третьем положении цикла Конденсация фторарилзамещенных тиосемикарбазидов и эфиров фторкарбоновых кислот приводит к триазолинтионам **6а,б,н-п,х**, содержащим фторалкильный заместитель в третьем положении цикла и фторарильный – в четвертом Таким образом, создается возможность направленного введения фторалкильных (фторарильных) заместителей в различные положения триазольного цикла Использование в указанных конденсациях эфиров гетерилкарбоновых кислот и тиосемикарбазидов, имеющих

гетерильные заместители, создает условия для формирования разнообразных гетероциклических ансамблей. Некоторые из них представлены на схеме 6

Схема 6

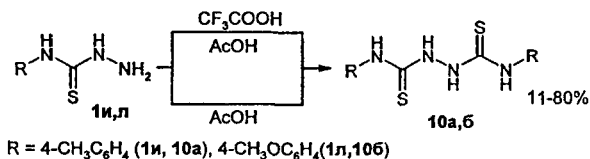


2.1.2. Конденсации тиосемикарбазидов с карбоновыми и фторкарбовыми кислотами

Согласно литературным данным, циклизация тиосемикарбазидов с нефторированными карбоновыми кислотами приводит к триадиазолам. В литературе есть сведения, касающиеся синтеза триазиолинттионов конденсацией 4-замещенных тиосемикарбазидов с трифторуксусной кислотой, однако строгие доказательства строения полученного гетероцикла отсутствуют.

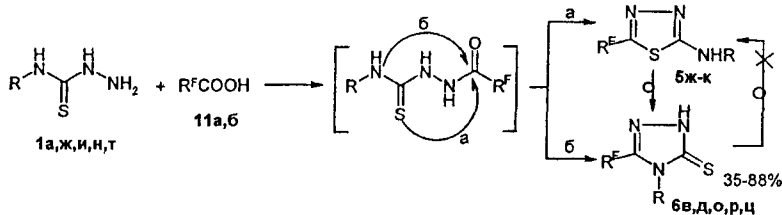
Нами установлено, что конденсация 4-арилзамещенных тиосемикарбазидов с эквимолярным количеством трифторуксусной кислоты в избытке уксусной кислоты приводит к 1,2-ди(арилтиамид)-гидразинам **10а,б** (схема 7). Соединение **10а** получено также при кипячении тиосемикарбазид **1и** в избытке уксусной кислоты.

Схема 7



Вероятно, соединения **10** образуются вследствие нуклеофильного присоединения одной молекулы тиосемикарбазид к другой молекуле тиосемикарбазид с последующим элиминированием гидразина.

Проведение конденсации 4-замещенных тиосемикарбазидов в избытке ди- и трифторуксусных кислот при кипячении приводит к смеси триазиолинттионов **6** и триадиазолов **5** в различных соотношениях (схема 8).

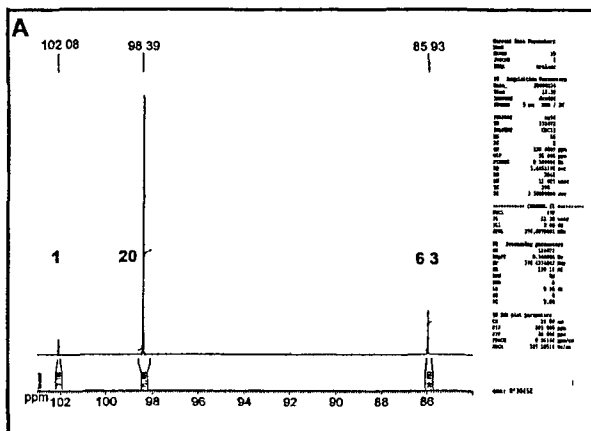
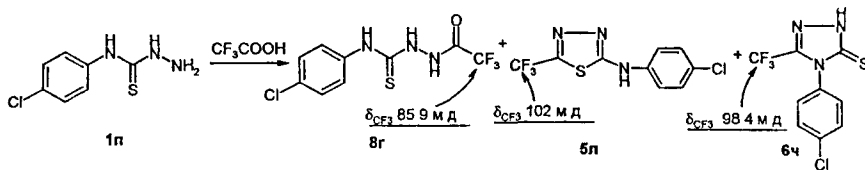


R = Ph (1ж, 5ж, 6д, р), 4-CH₃C₆H₄ (1и, 6ц), 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (1и, 6з, 6в), 4-FC₆H₄ (1а, 5и, 6о), 1-Рур (1г, 5к)
 R^F = HCF₂ (5з, 6в, д, 11а), CF₃ (5ж, и, к, 6о, р, ц, 11б)

Попытки циклизации 4-замещенных тиосемикарбазидов с фторкарбоновыми кислотами, имеющими заместитель R = H(CF₂)₄, приводили в данных условиях к осмолению реакционной массы

Мониторинг реакции тиосемикарбазида 1п с трифторуксусной кислотой методом спектроскопии ЯМР ¹⁹F показал, что при 20 °С в конденсации образуется три продукта: ацилтиосемикарбазид 8г, триадиазол 5л и триазолинтион 6ч. Увеличение температуры и времени реакции приводит к циклизации соединения 8г и изомеризации триадиазола 5л в триазолинтион 6ч (рис 2)

Схема 9



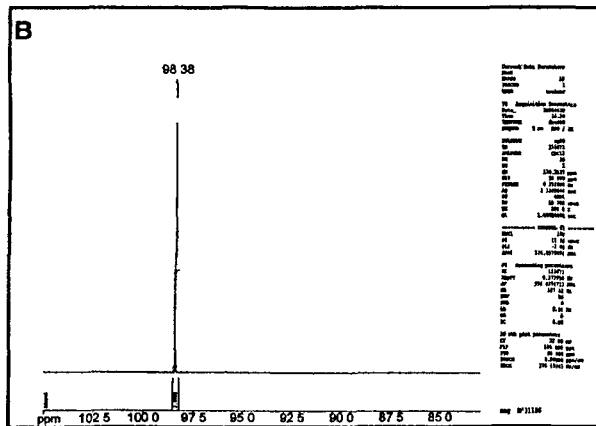
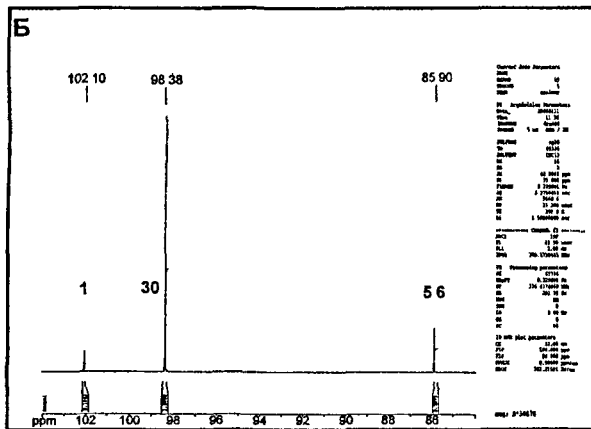
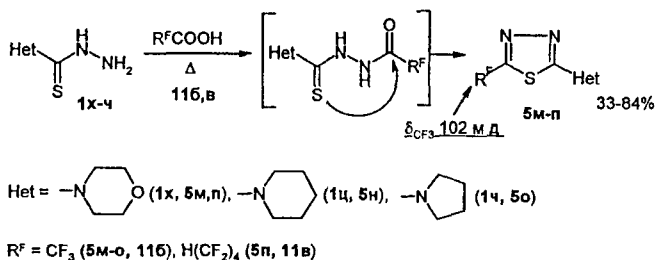


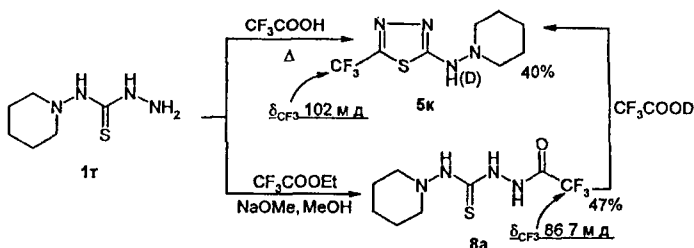
Рис 2 Мониторинг реакции конденсации тиосемикарбазида Iа с трифторуксусной кислотой методом ЯМР ^{19}F спектроскопии
 А Время реакции 1 час при температуре $20\text{ }^{\circ}\text{C}$
 Б Время реакции 1 час при температуре $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ + 3 часа при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$
 В Время реакции 1 час при температуре $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ + 8 часов при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$

Для идентификации продуктов конденсации тиосемикарбазидов с фторуксусными кислотами и их эфирами осуществлен синтез модельных триадиазолов конденсацией гидразидов гетерилтиокарбоновых кислот с фторкарбоновыми кислотами (схема 10)³

³ Образцы гидразидов морфолино-, пиперидино- и пирролидинотиокарбоновых кислот 1х-ч предоставлены к х н, с н с кафедры органической химии УГТУ-УПИ Сидоровой Л П



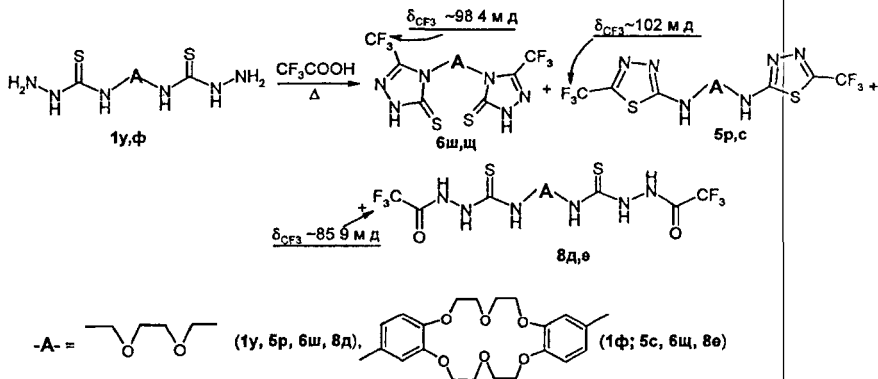
Конденсация 4-(1-пиперидил)-тиосемикарбазида **1т** с трифторуксусной кислотой приводит к тиадиазолу **5к**, в то время как конденсация этого тиосемикарбазида с этилтрифторацетатом приводит к ацилтиосемикарбазиду **8а** (Схемы 4 и 11)



Мониторинг реакции ацилтиосемикарбазида **8а** с дейтеротрифторуксусной кислотой методом спектроскопии ЯМР ^{19}F показал, что его циклизация приводит к замыканию 1,2,4-тиадиазольного цикла с одновременным дейтерированием подвижных протонов. Вероятно, замыкание триазольного цикла не происходит из-за стерического влияния пиперидильного заместителя.

Диагностические признаки, позволяющие идентифицировать соединения **3-8**, выявлены на основании сопоставления их ИК, ЯМР ^1H , ^{19}F спектров.

Вовлечение в конденсацию с трифторуксусной кислотой тиосемикарбазидов, модифицированных фрагментами подандов и краун-эфиров, приводит к соединениям, интересным с точки зрения создания новых лигандов-комплексообразователей и супрамолекулярных структур. Нами показано, что кипячение 1,5-ди[диизотиосемикарбазидо]-3,6-оксаоктана **1у** и 4,5'-диизотиосемикарбазидо-дibenzo-18-крауна-6 **1ф** в трифторуксусной кислоте приводит к смеси продуктов, среди которых методом спектроскопии ЯМР ^{19}F идентифицированы тиадиазолы **5р,с**, триазолинтитоны **6п,щ** и ацилтиосемикарбазиды **8д,е** (схема 12).

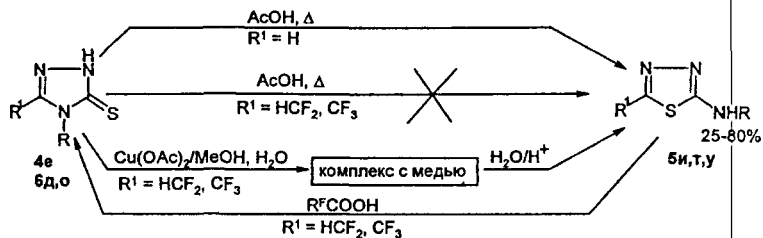


2.1.3 Превращения триазолинтгионов

2.1.3.1. Изомеризация триазолинтгионов в тиадиазолы

Известно, что 5-меркапто-1,2,3-триазолы в кислой среде претерпевают изомеризацию в 5-амино-1,2,3-тиадиазолы. На примере превращения триазолинтгиона 4е в тиадиазол 5т при кипячении в уксусной кислоте нами показано, что подобная изомеризация характерна и для нефторированных 4,5-дигидро-1,2,4-триазол-5(1H)-тионов. Однако, фторалкилсодержащие триазолинтгионы в аналогичных условиях не претерпевают каких-либо изменений. Наоборот, тиадиазолы 5 изомеризируются в триазолинтгионы 6 в присутствии трифторуксусной кислоты (схемы 8 и 13)

Изомеризация фторсодержащих триазолинтгионов в соответствующие тиадиазолы осуществлена нами через медные комплексы, строение которых, строго установить не удалось.



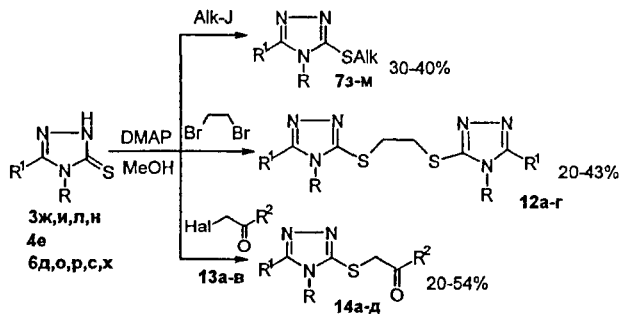
R = Ph (6д, 5у), 3-CH₃C₆H₄ (4е, 5т), 4-FC₆H₄ (6о, 5и)

R¹ = H (4е, 5т), HCF₂ (6д, 5у), CF₃ (6о, 5и)

2.1.3.2 Взаимодействие триазолинтioneов с галогенпроизводными углеводов и кетонов

Известно, что наличие алкильных заместителей и фрагментов замещенных ацетофенонов при атоме серы в триазолинтioneах повышает их биологическую активность. Нами показана возможность модификаций триазолинтioneов за счет ведения разнообразных (в том числе - функционализированных) заместителей при атоме серы

Схема 14



R = 4-FC₆H₄ (6o, 7з, 14г), 3-CH₃C₆H₄ (4e, 7и), Ph (3ж,и, 6д,р, 7к,м, 12б-г, 14а,д),

3,4-(OCH₃)₂C₆H₃ (3л, 7л), 3-ClC₆H₄ (3и, 6с, 12а, 14б), 2-FC₆H₄ (6х, 14в),

R¹ = H (4e, 7и), CH₃ (3ж,и,л, 7к,л, 12а), Pr (3и, 12б), HCF₂ (6д, 7м, 12в, 14а,д),
CF₃ (6o,р,с,х, 7з, 12г, 14б-г)

R² = Ph (13а, 14в,г), 4-FC₆H₄ (13б, 14б,д), 4-NO₂C₆H₄ (13в, 14а)

Alk = CH₃ (7з-л), C₄H₉ (7м)

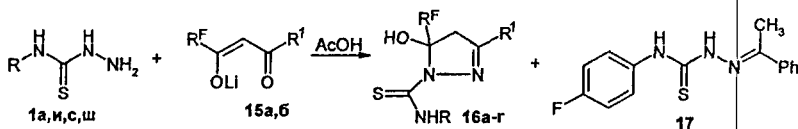
Hal = Cl (13а,б), Br (13в)

DMAP - *N,N*-диметиламинопиридин

2. Тиосемикарбазиды в реакциях с 1,3-дикетонильными соединениями

Реакции тиосемикарбазидов с 1,3-дикетонильными соединениями обычно приводят к производным пиразолов, иногда - к функционализированным пиримидинам. Однако сведения о взаимодействии 4-замещенных тиосемикарбазидов с фторсодержащими дикетонатами лития, которые доступнее соответствующих 1,3-дикетонов, в литературе отсутствуют.

Нами показано, что кипячение эквимолярных количеств 4-замещенных тиосемикарбазидов 1 и 1,3-дикетонатов лития 15 приводит к 5-гидроксипиразолинам 16а-г с выходами 20-40% (схема 15)



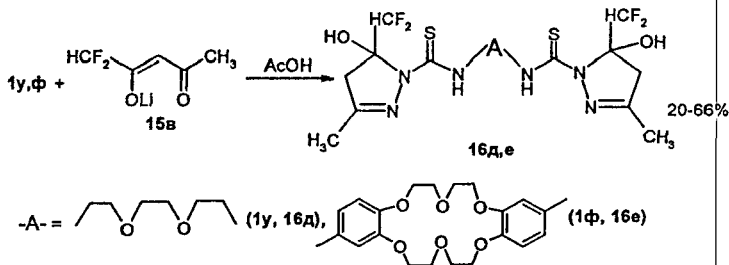
R = H (1ш, 16а), 4-CH₃C₆H₄ (1и, 16б), 4-FC₆H₄ (1а; 16в, 17), 3-Py (1с, 16г)

R¹ = Ph (16а, 16а-в), CH₃ (15б, 16г)

R^f = CF₃ (15а, 16а-в), H(CF₂)₂ (15б, 16г)

В реакции тиосемикарбазида 1а с дикетонатом 15а наряду с гидроксипиразолином 16в, выделен тиосемикарбазон 17, образование которого связано с распадом молекулы дикетоната лития в процессе реакции. Соединения 16 могут быть дегидратированы до соответствующих пиразолов и(или) вовлечены в гетероциклизации по тиокарбамоильному фрагменту.

Взаимодействием тиосемикарбазидов 1у,ф с 1,3-дикетонатом лития 15в получены оригинальные поданды и краун-эфир, модифицированные фрагментами фторсодержащих гидроксипиразолинов 16д,е (схема 16)



Строение 1,8-бис[5-гидрокси-3-метил-5-(дифторметил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-тиокарбоксамидо]-3,6-оксаоктана 16д подтверждено методом РСА (рис 3)

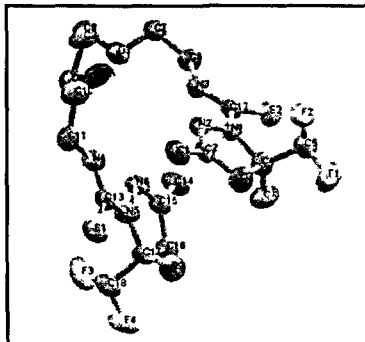


Рис 3 Кристаллическая структура соединения 16d

Сравнение спектров ЯМР гидросилипразолинов 16а-д со спектрами ЯМР соединения 16г свидетельствует о близости строения этих соединений

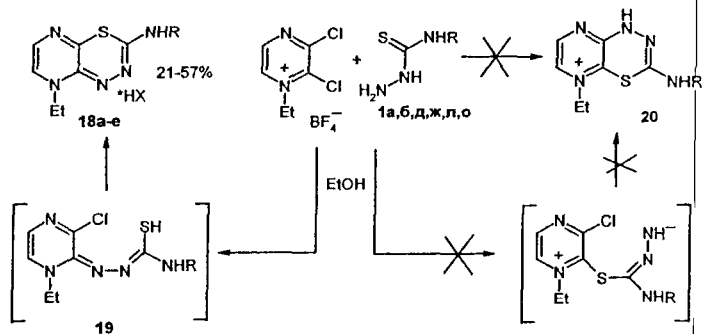
2.3 Тиосемикарбазиды в тандемных реакциях нуклеофильного присоединения и замещения

Бифункциональные нуклеофилы широко применяются для формирования конденсированных гетероциклов на основе π -дефицитных азиниевых систем. В частности, модификация азinov может быть осуществлена посредством тандемных реакций нуклеофильного присоединения A_N-A_N и замещения $S_N^H-S_N^H$, $S_N^{ipso}-S_N^{ipso}$, $S_N^{ipso}-S_N^H$. В данной работе исследованы конденсации 4-замещенных тиосемикарбазидов с тетрафторборатом 2,3-дихлорпипразиния и с 3-фенил-1,2,4-триазином.


2.3.1 Реакции тиосемикарбазидов с тетрафторборатом 2,3-дихлорпипразиния

Полифункциональность 4-замещенных тиосемикарбазидов и наличие легко уходящих групп в тетрафторборате 2,3-дихлорпипразиния создает предпосылки для конкурентных реакций, позволяющих модифицировать гетероциклическую систему с аннелированием пяти- или шестичленных гетероциклов, используя процессы S_N^{ipso} и S_N^H в различных сочетаниях. В этих реакциях одинаковой вероятностью возможно образование как пипразино[2,3-*e*]-1,3,4-тиадиазиния 18, так и пипразино[3,2-*e*]-1,3,4-тиадиазиния 20 (схема 17).

Нами в данной реакции получены соединения 18 в виде смешанных солей, содержащих в своем составе хлорид- и тетрафторборат анионы. Для получения аналитически чистых образцов они были переведены в перхлораты 18а,е, или пикраты 18а,г,д. Образование продуктов 18а-е, вероятно, протекает через интермедиат 19.



R = Ph (1ж, 18а), 4-FC₆H₄ (1а, 18б), 2-FC₆H₄ (16, 18в), 3-CF₃C₆H₄ (1д, 18г),
4-CH₃OC₆H₄ (1п, 18д), 3-ClC₆H₄ (1о, 18е)

X = Cl (18б), ClO₄ (18в,е), O--NO₂ (18а,г,д)

Строение пикрата 3-фениламино-8-этил-8*H*-пиразино[2,3-*e*]-1,3,4-тиадиазиния **18а** установлено методом PCA (рис 4)

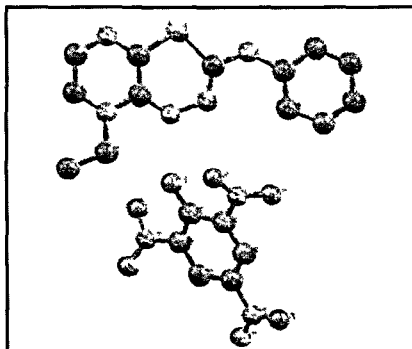


Рис 4 Кристаллическая структура соединения **18а**

Сравнение ИК- и ЯМР ¹H спектров соединений **18** позволяет сделать вывод о том, что все полученные соединения являются солями пиразино[2,3-*e*]-1,3,4-тиадиазиния **18а-е**, а не пиразино[3,2-*e*]-1,3,4-тиадиазиния **20**. Образование соединений **18а-е** свидетельствует о том, что тиосемикарбазиды **1** в данной циклизации выступают исключительно в роли N₍₁₎,S-бинуклеофилов.

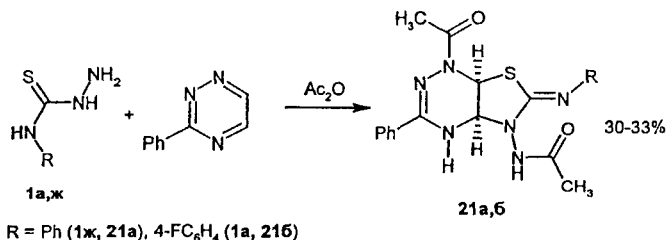
Таким образом, нами синтезированы новые конденсированные системы – 1,5-дигидропиразино[2,3-*e*]-1,3,4-тиадиазины. Для некоторых из них выявлена значительная активность в отношении дремлющих клеток микобактерий туберкулеза.

2.3.2. Реакции циклизации тиосемикарбазидов с 3-фенил-1,2,4-триазином

Циклизация 4-замещенных тиосемикарбазидов с 3-фенил-1,2,4-триазином может привести к аннелированию имидазольного, тиазольного, триазинового или тиадiazинового циклов

Нами показано, что реакции 4-фенил- и 4-(4-фторфенил)-замещенных тиосемикарбазидов с 3-фенил-1,2,4-триазином в уксусном ангидриде при комнатной температуре приводят к диацилпроизводным A_N-A_N типа **21a,б** (схема 18)

Схема 18



Строение циклоаддуктов установлено на основе данных ЯМР ^1H и ^{13}C одно- и двумерной спектроскопии, в том числе с использованием ядерного эффекта Оверхаузера 2D NOESY. На аннелирование пятичленного гетероцикла и *цис*-ориентацию узловых протонов указывают величины вицинальных констант, равных 6–8 Гц. Наличие в ^1H - ^1H NOESY спектрах соединения **21б** кросс-пиков, обусловленных ядерным эффектом Оверхаузера, между $\text{H}_{(2)}$ протонами 4-фторфенильного заместителя и узловым протоном $\text{H}_{(7a)}$ подтверждает региоориентацию тиазольного цикла по отношению к 1,2,4-триазиновому

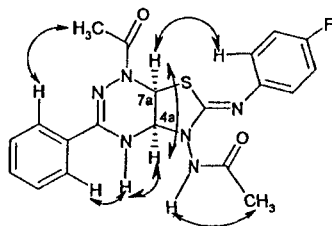
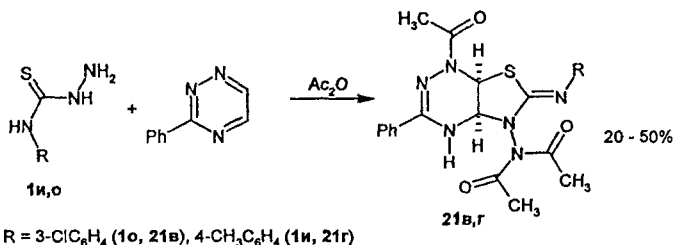


Рис 5 Корреляции в спектрах NOESY ^1H - ^1H соединения **21б**

В результате циклизации 4-(3-хлорфенил)- и 4-(4-метилфенил)тиосемикарбазидов с 3-фенил-1,2,4-триазином в аналогичных условиях получены циклические аддукты **21в,г** с N,N -диацетилированным гидразинным фрагментом (схема 19)



В данном случае значения вицинальных констант между протонами при узловых атомах углерода (67 – 70 Гц) также указывают на аннелирование к 1,2,4-триазины пятичленного цикла и на *цис*-ориентацию узловых протонов. В спектрах ЯМР ^{13}C (HSQC, HMBC, NOESY) проявляются те же закономерности, что и в случае гидрированных тиазолотриазинов 21а,б

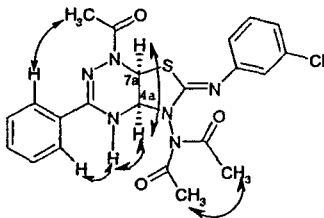


Рис. Корреляции в спектрах NOESY ^1H - ^1H соединения 21в

3. Биологическая активность

Ряд соединений был передан для скрининга на туберкулостатическую активность в Институт исследований туберкулеза г Чикаго (США). Тестирование проводилось в отношении лабораторных штаммов H37Rv и H37Rv-CA-lux AB (dormant) СС. Обнаружены соединения (18а, г-е), проявляющие 100% ингибирование дремлющих туберкулезных клеток. Следует подчеркнуть, что стерилизующие препараты, активные в отношении дремлющих клеток микобактерий туберкулеза (*Mycobacteria tuberculosis*) в настоящее время отсутствуют.

4. Разработка стандартного образца состава трифторметилморфолино-1,3,4-тиадиазола для количественного химического анализа.

Соединение 5м (схема 10) - 2-трифторметил-5-морфолино-1,3,4-тиадиазол – было предложено нами в качестве материала стандартного образца. Данная часть работы

выполнена совместно с группами элементного анализа и газо-жидкостной хроматографии ИОС УрО РАН Разработанный стандартный образец аттестован и внесен в реестр Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии под номером ГСО 8853-2007 Аттестуемыми и нормируемыми характеристиками являются массовые доли углерода, водорода, азота, фтора, серы и основного вещества в материале стандартного образца

Разработанный стандартный образец предназначен для контроля над качеством продуктов органического синтеза, метрологической аттестации и контроля погрешности методик количественного химического анализа органических соединений, градуировки и калибровки средств измерений, контроля метрологических характеристик при проведении испытаний средств измерений

Выводы

1 Синтезирован ряд новых тиосемикарбазидов, содержащих в четвертом положении арильные, фторарильные заместители, а также фрагменты подандов и краун-эфиров, и показано, что в реакциях с моно- и биелектрофилами они выступают в роли $N_{(1)}, S-$, $N_{(1)}, N_{(4)}$, $N_{(1)}, N_{(2)}$ -бинуклеофилов с образованием тиадiazольного, тиадiazинового, триазольного, пиразолинового и триазольного циклов Направление циклизации в основном определяется природой (би)электрофила

2 Впервые исследована конденсация 4-замещенных тиосемикарбазидов с эфирами фторкарбонowych кислот Установлены отличительные особенности реакций 4-замещенных тиосемикарбазидов с фторсодержащими карбонowymi кислотами и их эфирами по сравнению с реакциями их нефторированных аналогов

3 Разработаны методы направленного введения фторалкильных и гетерильных фрагментов в различные положения триазольного и тиадiazольного циклов

4 Показано, что тандемые реакции A_N-A_N , $S_N^{ipso}-S_N^{ipso}$ 4-арилтиосемикарбазидов с 3-фенил-1,2,4-триазином и тетрафторборатом 2,3-дихлор-1-этилпиразиния являются эффективными методами синтеза производных тетрагидротриаоло[4,5-*e*]-1,2,4-триазина и новых конденсированных систем - производных пиразино[2,3-*e*]-1,3,4-тиадiazина

5 Выявлены соединения, обладающие значительной активностью в отношении дремлющих клеток микобактерий туберкулеза

6 Разработан Государственный стандартный образец состава 2-трифторметил-5-морфолино-1,3,4-тиадiazола

Основное содержание работы опубликовано в следующих работах.

Статьи:

1 ЕБ Васильева*, ОГ Хомутов, ОВ Корякова, ОА Кузнецова, НС Карпенко, ВИ Филякова, КИ Пашкевич Исследование взаимодействия тиосемикарбазидов с эфирами карбоновых и фторкарбоновых кислот Достижения в органическом синтезе Сб статей Екатеринбург УрО РАН, 2003. С 233-244

2 ЕБ Васильева*, ДВ Севенард, ОГ Хомутов, ОА Кузнецова, НС Карпенко, ВИ Филякова Синтез трифторалкил- и трифторарилзамещенных 4,5-дигидро-1,2,4-триазол-5(1H)-тионов ЖОРХ 2004 Том 40, № 6 С 912-916

3 НН Мочульская, АА Андрейко, МИ Кодесс, ЕБ Васильева*, ВИ Филякова, АТ Губайдуллин, ИА Литвинов, ОГ Сияшин, ГГ Александров, ВН Чарушин Прямое аннелирование тиазольного цикла к 1,2,4-триазидам в результате тандема реакций A_N-A_N или $S_N^H-S_N^H$ Изв АН Сер Хим 2004 №6 С 1128-1237

4 ЛП Сидорова, ПА Слепухин, ЕБ Васильева*, ВИ Филякова, ГЛ Русинов, ВН Чарушин Новые 1,3,4-тиадиазининовые системы, полученные на основе катиона 1-этил-2,3-дихлорпиразиния Вестник УГТУ-УПИ Сер Хим 2005 №5 (57) С 155-157

5 ЕБ Васильева*, ВИ Филякова, ЛП Сидорова, ИЕ Филатов, ВН Чарушин Амбидентные свойства 4-замещенных тиосемикарбазидов в конденсациях с фторуксусными кислотами ЖОРХ 2005 Том 41, № 10. С 1553-1556

Тезисы докладов на конференциях:

6 ЕБ Васильева*, ОГ Хомутов, ОА Кузнецова, НС Карпенко, ДВ Севенард, ВИ Филякова, КИ Пашкевич Синтез новых тиосемикарбазидов и триазолинттионов Материалы 4-го Международного симпозиума по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийсодержащих соединений Санкт-Петербург 2002 с 153

7 ЕБ Васильева*, ОГ Хомутов, ОА Кузнецова, НС Карпенко, ВИ Филякова, МВ Потемкин, КК Стяжкин, КИ Пашкевич Исследование строения и химических свойств фторсодержащих триазолинттионов Материалы V Молодежной научной школы-конференции по органической химии. Екатеринбург 2002 С 113

8 ОГ Хомутов, ЕБ Васильева*, ОА Кузнецова, НС Карпенко, ВИ Филякова, КИ Пашкевич Новые 4-замещенные тиосемикарбазиды в синтезе триазолинттионов Материалы XV Международной научно-технической конференции «Химические реактивы и процессы малотоннажной химии» Уфа 2002 С 67-73

9 ПА Слепухин, ЕБ Васильева*, ОГ Хомутов, ГЛ Русинов, ВИ Филякова, ВН Чарушин Реакции тетрафторбората 1-этил-2,3-дихлорпиразиния с N,S- динуклеофилами *Материалы IV Всероссийской конференции ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии»* Саратов 2003 С 110

10 ЕБ Васильева*, ОГ Хомутов, ВИ Филякова Синтез и некоторые свойства фторалкиламещенных 4,5-дигидро-1,2,4-триазол-5-(1H)-тионов *Материалы VI Молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии», посвященной 105 – летию со дня рождения академика ИЯ Постовского* Новосибирск 2003

11 АА Андрейко, НН Мочульская, ВН Чарушин, ЕБ Васильева*, ВИ Филякова Новая методология в синтезе конденсированных 1,2,4-триазолов *Материалы XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии* Казань 2003 С 86

12 ЕБ Васильева*, ОГ Хомутов, ВИ Филякова Исследование изомерных превращений фторалкилсодержащих 1,2,4-триазол-5-(1H)-тионов в соответствующие тиадиазолы *Материалы VII Молодежной научной школы-конференции по органической химии* Екатеринбург 2004 С 182

13 VN Charushin, NN Mochul'skaya, AA Andreiko, EB Vasil'eva*, VI Filyakova Annelation of the thiazole ring to 1,2,4-triazines due to the tandem A_N-A_N or $S_N^H-S_N^H$ reactions *International Symposium on Advances in Synthetic, Combinatorial and Medicinal Chemistry* Moscow Russia 2004. P 39

14 ЕБ Васильева*, ПА Слепухин, ГЛ Русинов, ВИ Филякова, ВН Чарушин Прямое аннелирование тиадиазинового цикла к производным пиразина посредством tandemных реакций *Материалы XX Украинской конференции по органической химии посвященной 75-летию со дня рождения академика А В Богатского* Одесса 2004 С 476

15 ЕБ Васильева*, НС Карпенко, ВИ Филякова, ВН Чарушин Семи- и тиосемикарбазиды в реакциях с фторалкилсодержащими 1,3-дикетонатами лития *Материалы VIII Молодежной научной школы-конференции по органической химии* Казань 2005 с 186

16 ЕБ Летова, ЛП Сидорова, НС Болтачева, ОА Кузнецова, ВИ Филякова Тиосемикарбазиды в синтезе азолов *Материалы Первого Российского Научного Форума «Демидовские чтения на Урале»* Екатеринбург, 2006, с 174 – 175

17. ЕБ Летова, ЛП Сидорова, ВИ Филякова, ВН Чарушин Фторкарбонные кислоты и их производные в синтезе триазолов и тиадиазолов *Материалы VII Всероссийской конференции «Химия фтора»* Москва 2006, с 23

* Васильева ЕБ сменила фамилию на Летова ЕБ

*Выражаю благодарность моему научному руководителю д х н **Филяковой Вере Ивановне** за руководство, постоянную поддержку и помощь в выполнении и написании данной работы. Выражаю глубокую признательность директору ИОС УрО РАН, академику **Чарушину Валерию Николаевичу** за помощь в постановке данной работы и за содействие в процессе ее выполнения.*

*Большое спасибо сотрудникам Центра коллективного пользования ИОС УрО РАН за проведение физико-химических исследований к ф -м н **Кодессу Михаилу Исааковичу**, **Маточкиной Евгении Геннадьевне**, **Ежиковой Марине Александровне**, к х н **Коряковой Ольге Васильевне**, **Хмаре Екатерине Федоровне**, **Валовой Марине Сергеевне**, к х н **Слепухину Павлу Александровичу**.*

*Большое спасибо к х н **Баженовой Людмиле Николаевне**, **Сомовой Людмиле Михайловне**, **Щур Ирине Викторовне**, **Хоменко Элле Николаевне**, **Ратниковой Елене Николаевне**, к х н **Кириченко Валентине Евгеньевне** и к х н **Первой Марине Геннадьевне** за сотрудничество в создании стандартного образца и за проведение исследований.*

*Выражаю благодарность зав лаб медицинской химии научно-образовательного центра ПГФА (г Пермь) к х н **Красных Ольге Петровне** за помощь в проведении скрининга соединений на туберкулоустатическую активность.*

Подписано в печать 16.04 2007 г Формат 60x84/16 Бумага типографская №1

У сл п л 1 5 Тираж 140 Заказ № 95

Размножено с готового оригинал-макета в типографии
АНО «Уральский центр академического обслуживания»
620219, г Екатеринбург, ул Первомайская, 91