

УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН

На правах рукописи



Большаков Олег Игоревич

Синтез и свойства 4-замещенных 5H-1,2,3-дитиазолов

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



Москва – 2009 г.

Работа выполнена в лаборатории полисеразотистых гетероциклов № 31
Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: доктор химических наук
Ракитин Олег Алексеевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ доктор химических наук, профессор
Беленький Леонид Исаакович

доктор химических наук
Шастин Алексей Владимирович

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ Новосибирский Институт органической
химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

Защита диссертации состоится 6 октября 2009 года в 11:30 на заседании
диссертационного совета Д 002.222.01 в Институте органической химии им. Н. Д.
Зелинского РАН по адресу Москва, 119991, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН.

Автореферат разослан ___ июля 2009 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

доктор химических наук

Д 002.222.01 ИОХ РАН



Л. А. Родиновская

Актуальность проблемы.

Моноциклические неконденсированные 1,2,3-дитиазолы являются особо интересным классом серосодержащих гетероциклов благодаря широте спектра применения и биологической активности. В зависимости от природы заместителя они могут проявлять бактерицидную, фунгицидную и антипролиферативную активность. Отдельные представители этого класса соединений способны образовывать стабильные катион-радикалы, проявляющие свойства электрических проводников и магнитных материалов.

Известны и широко изучены 1,2,3-дитиазолы, содержащие в четвертом положении атом хлора. На основе хлорида 4,5-дихлор-5*H*-1,2,3-дитиазолия – соли Аппеля, получен и подробно изучен широкий ряд функциональных производных - кетон, тион, имины и илидены.

Следует отметить, что другие 4-замещенные 1,2,3-дитиазолы ранее практически изучены не были. Между тем, эти соединения могут иметь совершенно другие химические свойства из-за отсутствия в молекуле легко уходящего атома хлора, а также обладать перспективными свойствами в прикладном плане. Поэтому разработка эффективных способов получения 4-замещенных 1,2,3-дитиазолов, которые открыли бы широкие возможности для изучения свойств этих перспективных соединений, является актуальной задачей.

Цель работы.

Целью настоящей диссертационной работы является разработка удобных одnoreакторных методов синтеза 4-замещенных 1,2,3-дитиазолов на основе реакций этаноноксимов с монохлоридом серы, исследование реакционной способности 4-замещенных 1,2,3-дитиазолов и создание на их основе новых серосодержащих гетероциклических систем и нециклических функциональных производных, полезных в препаративном и прикладном планах.

Научная новизна и практическая ценность работы.

Систематически исследовано взаимодействие этаноноксимов с монохлоридом серы, разработаны новые, удобные, одnoreакторные методы синтеза ранее неизвестных 4-замещенных производных 5*H*-1,2,3-дитиазолов: кетонов, тионов, иминов и илиденев.

Предложена оригинальная и простая методика синтеза бициклической системы – би-5,5'-1,2,3-дитиазолов.

Исследованы химические свойства 4-замещенных 5*H*-1,2,3-дитиазолов. Показано, что реакции 4-замещенных 5*H*-1,2,3-дитиазолов с нуклеофильными реагентами, в отличие от 4-хлорзамещенных производных, могут приводить к новым гетероциклическим продуктам.

200

Впервые найдены условия превращения 4-замещенных 5*H*-1,2,3-дитиазол-5-онов и -5-тионов в 2,4-дизамещенные 1,2,5-тиадиазол-5-оны и -5-тионы под действием первичных алифатических аминов.

Показано, что взаимодействие 4-замещенных 5*H*-1,2,3-дитиазол-5-онов и 5-тионов со вторичными аминами протекает с образованием 2-оксоацетамидов и 2-иминотиоацетамидов, соответственно.

Установлено, что реакция этилата натрия с 4-замещенными 5*H*-1,2,3-дитиазол-5-тионами, -5-онами и -5-иминами, протекает разными путями, приводя к ранее неизвестным 4-замещенным 5,5-диэтокси-5*H*-1,2,3-дитиазолам, 2-замещенным эфирам α -оксоуксусных кислот и α -оксотиацетамидам, соответственно.

Апробация работы

Результаты диссертационной работы были представлены на X молодежной научной конференции по органической химии (Уфа, 26-30 ноября 2007 г.), на XXIII международном симпозиуме "International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur" (Москва, 29 июня – 4 июля 2008 г.), на 10-й ежегодной международной конференции по гетероциклам и органическому синтезу (Гейнсвилл, США, 8-11 марта 2009 г.), на III молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 23–24 апреля 2009 г.) и на международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений" (г. Кисловодск 3-8 мая 2009 г.).

Публикации

Содержание диссертации изложено в трёх статьях и пяти тезисах в сборниках докладов научных конференций.

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 183 страницах, состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы. Первая глава представляет собой литературный обзор и посвящена синтезу и свойствам известных ранее 1,2,3-дитиазолов. Во второй главе обсуждены результаты исследования. Третья глава содержит описание эксперимента. Список литературы включает 145 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В настоящем разделе диссертации приведен анализ результатов, полученных при исследовании реакции этаноноксимов с монохлоридом серы, приводящей при действии нуклеофильных реагентов к 4-замещенным 5*H*-1,2,3-дитиазолам, а также изучение свойств полученных 1,2,3-дитиазолов.

1. Синтез 4-замещенных 5*H*-1,2,3-дитиазолов.

1.1. Разработка метода синтеза 4-фенил-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-она 3а.

В процессе разработки методов синтеза 4-замещенных 1,2,3-дитиазолов важнейшим этапом стал поиск оптимальных условий получения солей 1,2,3-дитиазолия **1** – предшественников этих соединений. Исследование реакции ацетофеноноксима **2а** с S₂Cl₂ и пиридином в CH₂Cl₂ показало, что хлорид 5-хлор-4-фенил-1,2,3-дитиазолия **1а**, образование которого было подтверждено его реакцией с водой, приводящей к кетону **3а**, является неустойчивым, выделить его в индивидуальном виде и охарактеризовать нам не удалось, поэтому мы решили вводить соль **1а** и другие соли 1,2,3-дитиазолия **1** в последующие превращения *in situ*. Основные результаты исследования реакции ацетофеноноксима **1а** и S₂Cl₂ с последующей обработкой кислородсодержащим нуклеофилом, которая приводит к кетону **3а** (Схема 1) представлены в Таблице 1.

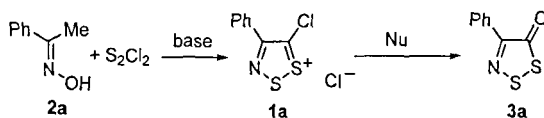


Схема 1.

Таблица 1. Реакция ацетофеноноксима **2а** (10 ммоль) с S₂Cl₂.

| No. | Реагенты | | Растворитель | Температура реакции, °С | Время реакции | Нуклеофил | Выход 3а (%) |
|-----|--|------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------|--------------------|---------------------|
| | S ₂ Cl ₂ (ммоль) | Основание (ммоль) | | | | | |
| 1 | 138 | - | CH ₂ Cl ₂ | 20 | 6 дней | HCO ₂ H | 26 |
| 2 | 100 | - | CH ₂ Cl ₂ | 20 | 6 дней | HCO ₂ H | 32 |
| 3 | 50 | - | CH ₂ Cl ₂ | 20 | 6 дней | HCO ₂ H | 23 |
| 4 | 30 | Пиридин (40) | CH ₂ Cl ₂ | 0 | 1 ч. | HCO ₂ H | 14 |
| 5 | 30 | Пиридин(40) | CH ₂ Cl ₂ | 0 | 15 мин. | HCO ₂ H | 22 |
| 6 | 30 | DAVCO (40) | CH ₂ Cl ₂ | 0 | 15 мин. | HCO ₂ H | 18 |
| 7 | 30 | Et ₃ N (40) | CH ₂ Cl ₂ | 0 | 15 мин. | HCO ₂ H | 15 |
| 8 | 30 | Пиридин (40) | MeCN | 0 | 15 мин. | HCO ₂ H | 32 |
| 9 | 20 | Пиридин (30) | MeCN | 0 | 15 мин. | HCO ₂ H | 58 |
| 10 | 20 | Пиридин (30) | MeCN | 0 | 15 мин. | H ₂ O | 21 |
| 11 | 20 | Пиридин (30) | MeCN | 0 | 15 мин. | NaNO ₃ | 34 |

Из таблицы 1 видно, что варьирование количества S_2Cl_2 мало влияет на выход конечного продукта (таблица 1, оп. 1-3). Мы исследовали влияние различных оснований на ход реакции. Пиридин оказался наиболее эффективным основанием по сравнению с другими исследованными третичными аминами - DABCO, Et_3N (таблица 1, оп. 5, 6, 7). Использование пиридина в качестве основания позволило существенно уменьшить избыток S_2Cl_2 (до 3-х эквивалентов) и время выдержки (до 15 мин.), но выход при этом оставался низким - 22% (таблица 1, оп. 5). Роль растворителя в этой реакции оказалась решающей. Замена хлористого метилена на ацетонитрил позволила уменьшить количество S_2Cl_2 , необходимого для успешного протекания реакции, до теоретического (2 экв.), при этом выход кетона увеличился, достигнув максимального при проведении реакции при $0^\circ C$. В качестве кислородсодержащего нуклеофила, необходимого для превращения соли **1a** в кетон **3a**, были исследованы вода (таблица 1, оп. 10), нитрат натрия (таблица 2, оп. 11), а также муравьиная кислота. Использование муравьиной кислоты, ранее не применявшейся для синтеза 1,2,3-дитиазол-5-онов, позволило получить кетон **3a** с самым высоким выходом - 58% (таблица 1, оп. 9).

1.2. Синтез 4-замещенных 5H-1,2,3-дитиазол-5-онов 3.

Мы распространили найденные нами, оптимальные для ацетофеноноксима **2a**, условия на ряд других этаноксимум и 1,2,3-дитиазол-5-оны **3** были выделены во всех случаях с выходами от низких до умеренных (Схема 2).

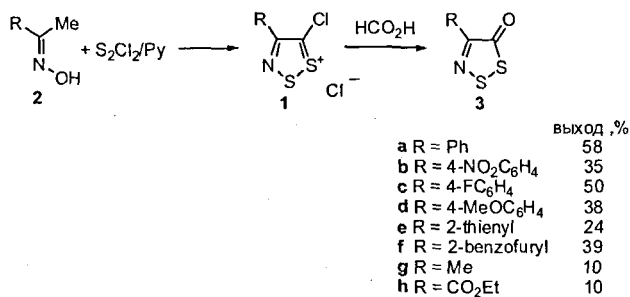
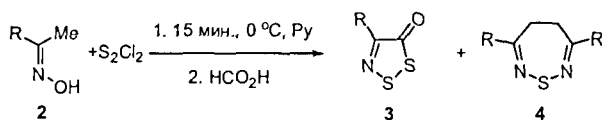


Схема 2

Низкие выходы 1,2,3-дитиазол-5-онов **2g** и **2h** объясняются их повышенной летучестью. В реакциях оксимум **2b** и **2f** с монохлоридом серы и пиридином нам удалось выделить и охарактеризовать побочные продукты - 4,5-дигидро-1,2,7-триадазепины **4** (Схема 3), образование которых и объясняет невысокие выходы кетонов **3b** и **3f**.



| | выход, % | |
|---|----------|----|
| | 3 | 4 |
| b R = 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 35 | 33 |
| g R = 2-benzofuryl | 39 | 25 |

Схема 3

Таким образом, нами разработан новый, удобный в препаративном отношении, метод синтеза 4-замещенных 1,2,3-дитиазол-5-онов.

1.3. Синтез 4-замещенных 5H-1,2,3-дитиазол-5-тионов 5.

Другим типом 1,2,3-дитиазолов, которые могли быть получены из солей 1,2,3-дитиазолия 1 при обработке серосодержащим нуклеофилом, являются тионы 5. Мы решили опробовать в качестве серосодержащего нуклеофила тиоацетамид, ранее использовавшийся для перевода солей 1,2-дитиолия в соответствующие 1,2-дитиол-3-тионы. Реакционная смесь, полученная из ацетофеноноксима 2а и S_2Cl_2 , была обработана раствором тиоацетамида в ацетонитриле. Оказалось, что в этом случае тион 5а образуется с высоким выходом 73% (Схема 4).

Эти условия были распространены на другие этаноноксимы 2 и 1,2,3-дитиазол-5-тионы 5 во всех случаях были выделены, как правило, с умеренными выходами (Схема 4).

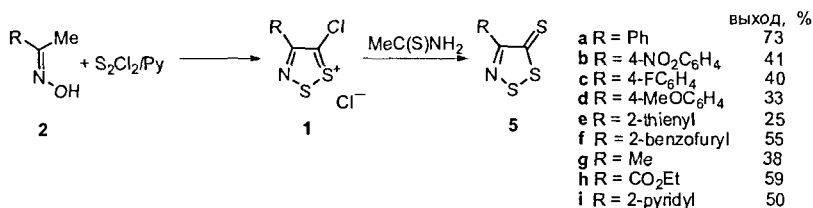


Схема 4

Предполагаемая последовательность превращений при образовании тионов 5 из солей 1 представлена на Схеме 5. Образование тиона, как мы предполагаем, идет через присоединение молекулы тиоацетамида в пятое положение цикла, с последующим отщеплением хлористого водорода и ацетонитрила.

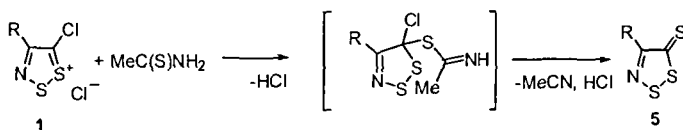


Схема 5

Таким образом, нами разработан новый, удобный в препаративном отношении, метод синтеза 4-замещенных 1,2,3-дитиазол-5-тионов, представляющих интерес в синтетическом и практическом плане.

1.4. Синтез 4-замещенных 5*H*-1,2,3-дитиазол-5-иминов 6.

Основываясь на аналогиях с кислородсодержащими и серосодержащими нуклеофилами, мы предположили, что реакция солей дитиазолия с азотсодержащими нуклеофилами (например, анилином) приведет к имидам 1,2,3-дитиазолов. Действительно, обработав анилином на последней стадии реакционную смесь этаноноксимов с S_2Cl_2 , мы получили имины 6 с умеренными выходами (Схема 6).

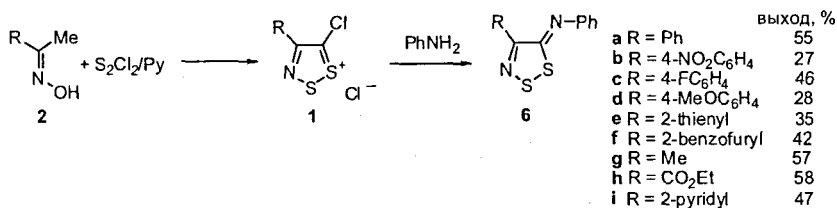


Схема 6

1.5. Синтез 4-замещенных 5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденов 7.

Мы исследовали взаимодействие полученных нами 4-замещенных солей 1,2,3-дитиазолия с соединениями, содержащими активированную метиленовую группу. В качестве модельного превращения была выбрана реакция ацетофеноноксима 2а и S_2Cl_2 с последующей обработкой малондинитрилом.

Оказалось, что помимо целевого продукта 7а, в реакционной смеси происходит образование значительного количества другого продукта - 4-фенил-1,2,3-дитиазол-5-тиона 5а (Схема 7). С целью отработки оптимальных условий проведения реакции соли 1а с малондинитрилом мы варьировали соотношение реагентов, температуру и время выдержки реакционной смеси. При этом было установлено, что все эти три фактора влияют на выход целевого продукта 7а. Основные результаты наших исследований представлены в Таблице 2.

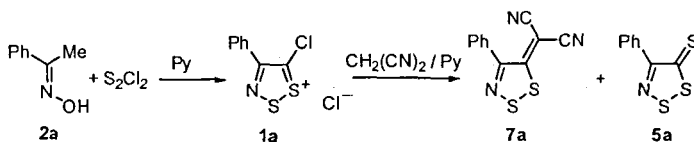


Схема 7

Таблица 2. Реакция ацетофеноноксима (10 ммоль) с S_2Cl_2 (20 ммоль), пиридином (30 ммоль) и малондинитрилом.

| Опыт | Количество $CH_2(CN)_2$ /ммоль | Температура реакции, °C | Время реакции /мин | Выход продуктов реакции (%) | |
|------|--------------------------------|-------------------------|--------------------|-----------------------------|----|
| | | | | 7a | 5a |
| 1 | 10 | -5 | 30 | 7 | 40 |
| 2 | 10 | -5 | 60 | 7 | 37 |
| 3 | 10 | -5 | 90 | 8 | 33 |
| 4 | 10 | -20 | 60 | 5 | 28 |
| 5 | 30 | -5 | 30 | 8 | 33 |
| 6 | 30 | -20 | 60 | 8 | 23 |
| 7 | 30 | -20 | 90 | 11 | 25 |
| 8 | 50 | -15 | 60 | 17 | 27 |
| 9 | 50 | -15 | 90 | 17 | 27 |
| 10 | 100 | -15 | 90 | 16 | 27 |

Мы установили, что введение в реакцию избытка малондинитрила и понижение температуры позволяет, в некоторой степени, подавлять конкурирующий процесс образования тиона, однако, при понижении температуры до -20 °C малондинитрил, по-видимому, также проявляет низкую активность, о чем свидетельствуют выходы целевого продукта **7a** (таблица 2, оп. 4). Тем не менее, нам удалось посредством увеличения избытка малондинитрила до пятикратного и выдержки реакционной смеси в течение 1 часа при -15 °C частично подавить конкурирующий процесс образования тиона **5a** и повысить выход илидена **7a** с 7% до 17% (таблица 2, оп. 8,9). Дальнейшее увеличение избытка малондинитрила до десятикратного и времени выдержки реакционной смеси до 1.5 часов не позволили нам получить целевой продукт с более высоким выходом (таблица 2, оп. 10).

Как видно из представленных в таблице результатов, суммарный выход обоих продуктов реакции **7a** и **5a** остается практически постоянным, независимо от условий проведения реакции. По-видимому, образование тиона **5a** происходит в результате взаимодействия соли **1a** с серосодержащим нуклеофилом, образующимся в реакционной смеси, активность которого, очевидно, в данных условиях сравнима с активностью C-нуклеофила малондинитрила.

Мы распространили найденные нами условия на ряд этаноксимумов и показали, в большинстве исследованных случаев образуются 1,2,3-дитиазол-5-илидены **7**, однако, с низкими выходами (Схема 8). Побочными продуктами в этих превращениях являются соответствующие тионы **5**.

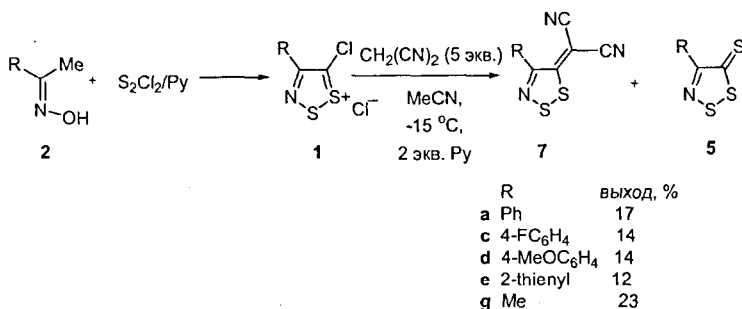


Схема 8

1.6. Действие восстанавливающих реагентов на 4-замещенные соли 1,2,3-дитиазолия.

Реакции солей 1,2,3-дитиазолия с восстанавливающими реагентами представляют особый интерес, поскольку они с одной стороны могут приводить к свободным 1,2,3-дитиазолильным радикалам, а с другой стороны, как это было показано на примере соли Аппеля - к 5,5'-би-1,2,3-дитиазолам. Поэтому мы исследовали действие восстанавливающих агентов на реакцию смеси ацетофеноноксима **2a** с монохлоридом серы, в частности Ph₃Sb - реагента, который наиболее часто используется для восстановления солей дитиазолия в радикалы.

Оказалось, что трифенилсурьма при проведении реакции при комнатной температуре выступает в роли восстановителя и переводит соль **1a** в тион **5a** с умеренными выходами. Исследование реакции ацетофеноноксима с S₂Cl₂ и пиридином с последующей обработкой трифенилсурьмой, показало, что результат реакции мало зависит от природы растворителя, в котором прибавляют Ph₃Sb - во всех случаях образуется тион **5a**: в ацетонитриле (12%), бензоле (20%), и сероуглероде (36%) (Схема 9).

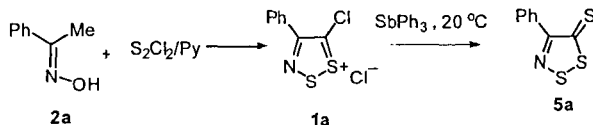


Схема 9

Нами показано, что аналогичным образом трифенилсурьма ведет себя в реакции с солью Аппеля **1k**, переводя ее в ацетонитриле при комнатной температуре в тион **5k** с выходом 33% (Схема 10).

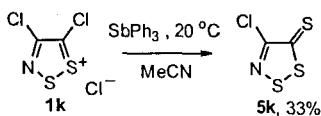


Схема 10

В качестве восстанавливающих агентов для солей 1,2,3-дитиазолия нами были также исследованы различные металлы: серебро, железо, цинк, медь. Серебро при комнатной температуре оказалось неактивным в реакциях как с солью **1a**, так и с солью Аппеля **1k** (Схема 11).

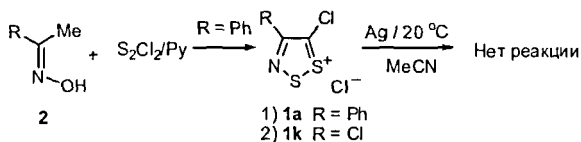


Схема 11

Взаимодействие соли **1a** с двумя эквивалентами железа или цинка при 0 °С в ацетонитриле, так же как и в случае с Ph_3Sb , приводит к тиону **5a** с выходами 38% и 34%, соответственно (Схема 12).

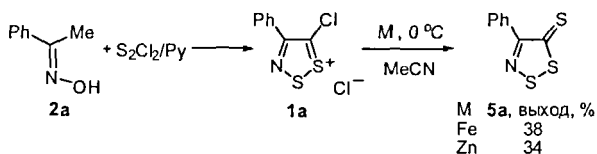


Схема 12

Однако, при проведении реакции соли **1a** с медью в ацетонитриле при комнатной температуре в течение часа с 1.5-кратным избытком меди происходит образование ранее неизвестного 4,4'-дифенил-5,5'-би-1,2,3-дитиазола **8a** с выходом 64% (Схема 13).

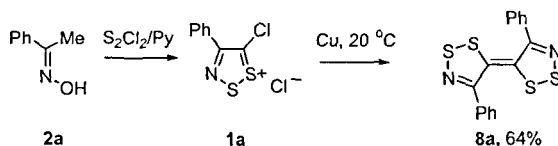


Схема 13

Найденные нами оптимальные условия получения бидитиазола **8a** были распространены на другие соли дитиазолия **1** и ряд 5,5'-би-1,2,3-дитиазолов **8** был получен с выходами от средних до высоких (Схема 14).

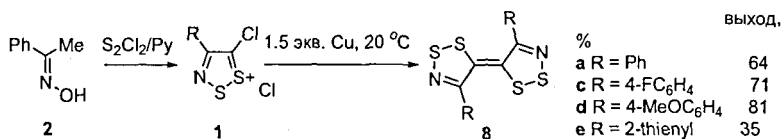


Схема 14

Строение димеров 8

подтверждено данными элементного анализа, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Масс-спектры содержат пики молекулярного иона. Сигналы атомов углерода дитиазольных циклов и бензольных циклов двух частей молекулы в спектре ЯМР ^{13}C совпадают, что говорит о симметричности молекулы. Структура димера **8a** строго доказана методом РСА (Рис. 1)*.

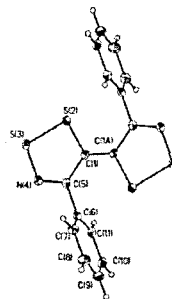


Рисунок 1. Молекулярная структура 4,4'-дифенил-5,5'-би-1,2,3-дитиазола **8a**.

Мы предполагаем, что на первой стадии процесса идет восстановление соли **1a** до радикала **9**, который, очевидно, является неустойчивым и претерпевает димеризацию по атому углерода цикла, далее медь отнимает два атома хлора от промежуточного димера **10**, что приводит к образованию конечного продукта **8a** (Схема 15).

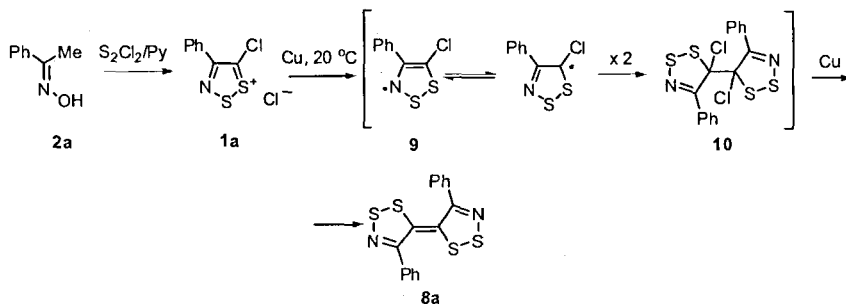


Схема 15

Благодаря использованию разработанного нами метода, ранее описанный в литературе бидитиазол **8k** был получен без использования неудобного в обращении SO_2 и с практически количественным выходом (Схема 16).

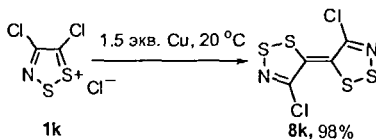


Схема 16

* РСА выполнен н.с. Нелюбиной Ю.В. и д.х.н., в.н.с. ИНЭОС РАН им А.Н. Несмеянова Лысенко К.А., за что автор выражает им глубокую благодарность.

Полученные нами 5,5'-би-1,2,3-дитиазолы являются предшественниками в синтезе стабильных катион-радикалов – веществ, проявляющих свойства электрических проводников и магнитных материалов.

Таким образом, нами были разработаны одnoreакторные методы получения 4-замещенных производных 1,2,3-дитиазолов – кетонов, тионов, иминов и илиденов, а также найден удобный способ получения 4,4'-дизамещенных 5,5'-би-1,2,3-дитиазолов.

2. Химические свойства 4-замещенных 5H-1,2,3-дитиазолов.

Анализ литературных данных показал, что наиболее характерными для 1,2,3-дитиазолов, содержащих атом хлора в положении 4, являются реакции с нуклеофильными и основными реагентами, которые, как правило, приводят к раскрытию цикла. Первоначальная нуклеофильная атака может проходить как по атомам серы S1, S2, так и по атому углерода C5 1,2,3-дитиазольного цикла (Рисунок 2). Реакции 1,2,3-дитиазолов, содержащих другие кроме хлора заместители в положении 4, из-за их труднодоступности до наших работ исследованы не были.

С целью синтеза новых производных 1,2,3-дитиазола и других гетероциклических, а также алициклических структур нами были исследованы реакции 4-замещенных 1,2,3-дитиазолов - тионов **5**, кетонов **3**, иминов **5** и илиденов **7**, с различными нуклеофильными реагентами: с первичными и вторичными аминами и этилатом натрия.

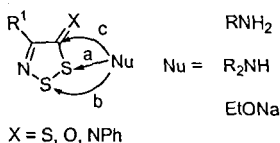


Рисунок 2. Основные направления нуклеофильной атаки 1,2,3-дитиазольного цикла.

2.1. Реакции 4-замещенных 5H-1,2,3-дитиазолов с первичными аминами.

2.1.1 Реакции 4-замещенных 5H-1,2,3-дитиазол-5-тионов **5** с первичными аминами.

Была исследована реакционная способность тионов **5** и кетонов **3** в реакциях с различными первичными аминами. На примере реакции с анилином в различных органических растворителях (бензоле, ацетонитриле, диметилформамиде), нами было показано, что первичные ароматические амины не вступают в реакцию с кетонами **3** и тионами **5**, исходные были выделены из реакционных смесей с количественными выходами.

Мы подробно изучили взаимодействие 4-фенил-1,2,3-дитиазол-5-тиона **5a** с бензиламином в различных органических растворителях. Оказалось, что в хлористом метиле взаимодействие не происходит ни при комнатной температуре, ни при кипячении.

Реакция протекает до конца в тетрагидрофуране и ацетонитриле при комнатной температуре, или в хлороформе при кипячении. В результате реакции образуется кристаллический продукт **11a**, а также нерастворимое в указанных растворителях соединение, которое было идентифицировано как гидросульфид бензиламина (выход количественный).

Было установлено, что с максимальным выходом продукт **11a** получается при использовании двукратного избытка первичного амина. Дальнейшее увеличение количества амина не приводит к увеличению выхода. Очевидно, что второй эквивалент амина идет на фиксирование выделяющегося в процессе реакции сероводорода. На основании данных масс-спектрометрии и элементного анализа продукту **11a** была приписана брутто-формула $C_{15}H_{12}N_2S_2$, исходя из которой мы предположили, что он образуется за счет присоединения молекулы бензиламина к дитиазолу **5a** и отщепления молекулы сероводорода. Замещение атома серы в исходном соединении **5a** может происходить с образованием одного из трех возможных продуктов – **11a**, **12** или **13** (Схема 17).

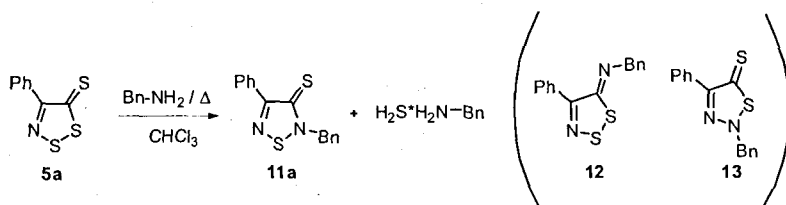


Схема 17

Анализ спектральных данных полученного соединения и расчетных ЯМР-спектров для трех структур **11a**, **12**, **13** не позволил отдать предпочтение ни одной из них. Однозначно строение соединения **11a**, как и всех полученных нами соединений этого класса, было доказано с помощью РСА тиофенового аналога **11e** (Рисунок 3).

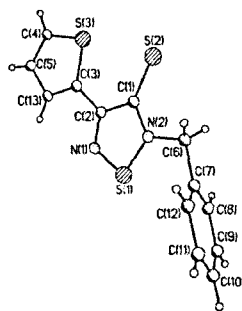


Рисунок 3. Молекулярная структура 2-бензил-4-(тиен-2-ил)-1,2,5-тиадиазол-3(2H)-тиона **11e**.

Распространив вышеуказанные условия на ряд других тионов **5**, мы получили 2,4-дизамещенные 1,2,5-тиадиазолы **11** с умеренными выходами (Схема 18).

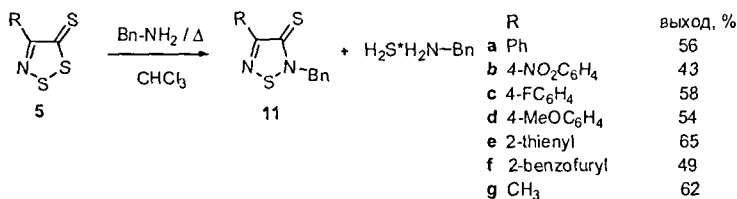


Схема 18

На примере фенильного производного **5a**, было показано, что 4-замещенные 1,2,3-дитиазолы аналогичным образом реагируют с другими первичными аминами, с образованием 2,4-дизамещенных 1,2,5-тиадиазол-5-тионов **11** с умеренными выходами (Схема 19).

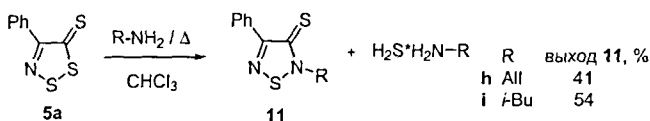


Схема 19

Таким образом, нами впервые было обнаружено превращение 4-замещенных 1,2,3-тиадиазол-5-тионов **5** в 2,4-дизамещенные 1,2,5-тиадиазол-3-тионы **11** под действием первичных алифатических аминов. 1,2,5-Тиадиазол-3-тионы являются крайне редкими соединениями; в литературе описан синтез лишь одного соединения такого рода, полученного отличным от нашего способом.

2.1.2. Реакции 4-замещенных 5*H*-1,2,3-дитиазол-5-онов **3** с первичными аминами.

Исследование реакции кетона **3a** с бензиламином в хлороформе показало, что помимо 2-бензил-4-фенил-3*H*-1,2,5-тиадиазол-3-она **14a** в реакционной смеси образуется в качестве побочного продукта *N*-бензил-2-фенил-2-оксоацетамид **15a**.

Было показано, что в хлористом метиле и бензоле при комнатной температуре реакция не идет, кипячение реакционной смеси в бензоле приводит к получению смеси продуктов **14a** и **15a**. Действие бензиламина на **3a** в таких растворителях как хлороформ, ацетонитрил и диметилформамид также приводит к образованию смесей **14a** и **15a** в различных соотношениях, независимо от количества взятого в реакцию амина и температуры реакции (Схема 20). Попытки выделить индивидуальные продукты **14a** и **15a** кристаллизацией или хроматографией на колонке с силикагелем оказались безуспешными - во всех случаях мы получили их смеси.

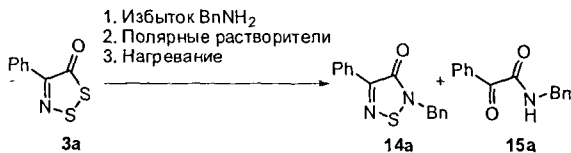


Схема 20

Однако, мы показали, что в тетрагидрофуране 1,2,3-дитиазол-5-оны **3** реагируют с бензиламином аналогично тионам **5** с селективным образованием соответствующих 1,2,5-тиадиазолонов **14** (Схема 22). Для успешного протекания реакции также необходим двукратный избыток амина. В результате взаимодействия кетонов **3** с бензиламином был получен ряд соответствующих 1,2,5-тиадиазол-5-онов **14** с высокими выходами (Схема 21). В процессе реакции образуется гидросульфид амина, который мы выделяли практически с количественным выходом.

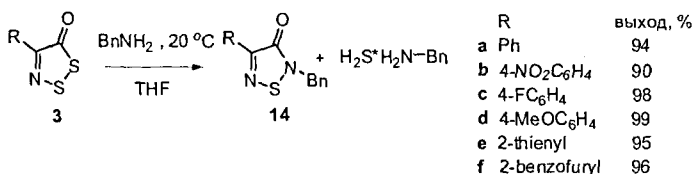


Схема 21

Взаимодействие фенильного производного **3a** с другими первичными аминами в указанных условиях также позволило получить 1,2,5-тиадиазол-5-оны **14** с высокими выходами (Схема 22).

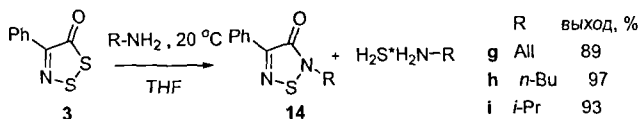


Схема 22

В реакции с бензиламином производного **3g**, содержащего электронодонорную метильную группу, циклический продукт не образуется, и в результате был выделен только α -оксоацетамид **15b** с высоким выходом 87% (Схема 23).

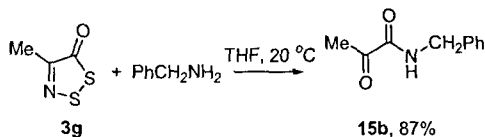


Схема 23

2.1.3 Реакции 4-замещенных 5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденов **7** с первичными аминами.

Было установлено, что в реакциях илиденовых производных **7** с *n*-бутиламином в тетрагидрофуране при комнатной температуре для всех исследованных нами илиденов **7a-e** происходит образование только продуктов **16** с умеренными выходами. Найдено, что для успешного протекания реакции необходимо два эквивалента амина. Реакция протекает не по известному для 1,2,3-дитиазолов механизму с расщеплением цикла, а путем присоединения молекулы амина к нитрильной группе с образованием соответствующих моноамидинов **16** (Схема 24).

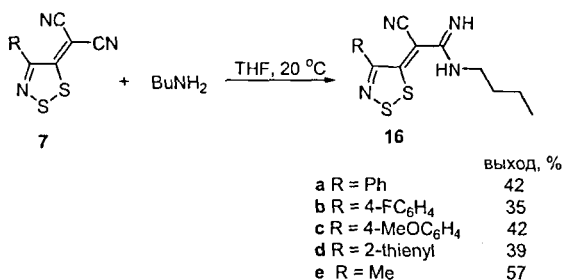


Схема 24

Следует отметить, что в литературе известен лишь один пример такого рода превращений дистианометиленовых производных, а амидины обычно получают более сложным путем.

Имины **6** не вступают в реакцию с первичными аминами в описанных выше условиях. Замена растворителя на более полярные ацетонитрил и диметилсульфоксид, повышение температуры и добавление основания – триэтиламина, результата не дали. Исходные имины во всех случаях были выделены из реакционных смесей с количественными выходами.

Таким образом, мы установили, что 5-тиоксо-, 5-оксо- и 5-илиден-производные 4-замещенных 1,2,3-дитиазолов реагируют с первичными аминами, в отличие от 4-хлорпроизводных аналогов, либо с образованием новых гетероциклических соединений - 1,2,5-тиадиазолов, либо с сохранением 1,2,3-дитиазольного кольца.

2.2. Реакции 4-замещенных 5*H*-1,2,3-дитиазолов со вторичными аминами.

2.2.1. Реакции 4-замещенных 1,2,3-дитиазол-5-тионов **5** со вторичными аминами.

Была исследована реакционная способность производных 1,2,3-дитиазолов - тионов **5** и кетонов **3** по отношению к различным вторичным аминам. Ароматические вторичные амины, как показано на примере с дифениламином, в реакцию с кетонами **3** и тионами **5** не вступают, исходные были выделены из реакционных смесей с количественными выходами.

Исследование взаимодействия производных 1,2,3-дитиазолов со вторичными аминами проводили на примере реакции тиона **5a** с морфолином. Было установлено, что в хлороформе, ацетонитриле и тетрагидрофуране при комнатной температуре реакция не идет. Взаимодействие не происходит также при введении в реакционную смесь дополнительно основания – триэтиламина. Повышение температуры приводит лишь к разложению исходных соединений; выделить индивидуальные соединения нам не удалось. Однако, в диметилсульфоксиде реакция протекает до конца при комнатной температуре с образованием одного продукта **17a**.

Мы показали, что наибольший выход продукта **17a** был получен при соотношении реагентов 1:2. Выделенная при двукратном избытке морфолина сера (91% в расчете на молекулу S_2) позволяет предположить, что в процессе реакции молекула тиона **5** теряет два атома серы, очевидно из 1,2,3-дитиазольного цикла.

На основании данных элементного анализа и масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии и ЯМР-спектроскопии продукту **17a** было приписано строение α -иминотиоацетамида. Распространив указанные условия на ряд других тионов **5**, мы получили α -иминотиоацетамиды **17** с хорошими выходами (Схема 25).

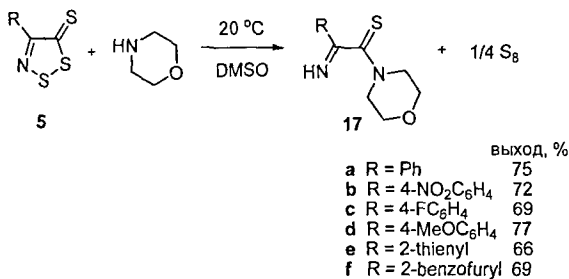


Схема 25

Таким образом, установлено, что тионы **5** реагируют с двукратным избытком морфолина в DMSO при комнатной температуре с раскрытием 1,2,3-дитиазольного цикла и образованием α -иминотиоацетамидов **17**.

В литературе известно только одно соединение ряда 2-иминотиоацетамидов **17**, между тем эти соединения могли бы представить интерес в синтезе новых гетероциклических соединений.

2.2.2. Реакции 4-замещенных 1,2,3-дитиазол-5-онов **3** со вторичными аминами.

Реакция кетона **3a** с морфолином при комнатной температуре в диметилсульфоксиде (в менее полярных растворителях взаимодействие не происходит) приводит к образованию одного основного продукта, которому на основании данных ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа было приписано строение 2-фенил-1-(4-морфолил)-2-

оксоэтанона **18**, т.е. реакция проходит с раскрытием 1,2,3-дитиазольного цикла. Было установлено, что при эквимольном соотношении реагентов часть исходного кетона остается неизрасходованной. Реакция сопровождается образованием элементарной серы, которая была выделена с 80%-ным выходом (в расчете на S_2) при использовании двух эквивалентов амина.

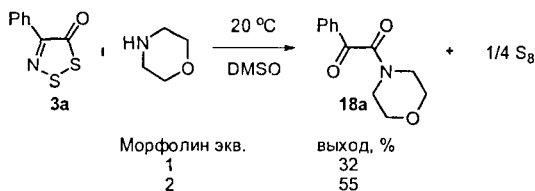


Схема 26

Мы распространили оптимальные условия получения соединения **18a** на ряд кетонов **3** и получили нециклические α -оксоацетамиды **18**, как правило, с хорошими выходами (Схема 27).

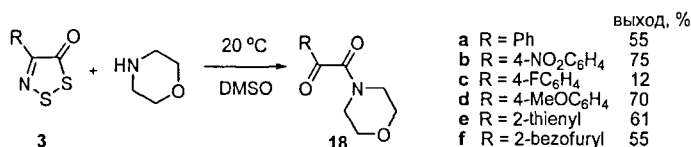


Схема 27

Очевидно, что промежуточными соединениями при образовании α -оксоацетамидов **18** должны быть α -аминоацетамиды типа **19**, однако только в одном случае, для 4-фторфенильного производного **3c**, нам удалось выделить α -аминоацетамид **19**. Образованием продукта **19** можно объяснить низкий выход α -оксоацетамид **18c** (Схема 28).

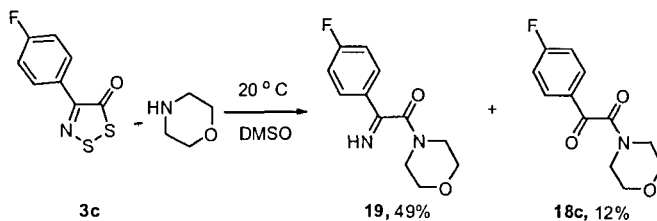


Схема 28

2.3. Предполагаемый механизм взаимодействия 4-замещенных 5H-1,2,3-дитиазолов **3** и **5** с первичными и вторичными аминами

В предлагаемом нами механизме реакций кетонов **3** и тионов **5** с первичными и

вторичными аминами мы предполагаем, что нуклеофильная атака идет по пятому атому углерода цикла, с раскрытием его и образованием промежуточного дисульфида **20**, который, является ключевым интермедиатом в этой реакции. В случае первичных аминов, внутримолекулярная атака амидного азота сопровождается замыканием цикла с одновременным элиминированием молекулы сероводорода и образованием 2,4-дизамещенных 1,2,5-тиадиазолов **11** (или **14**). В случае реакции со вторичными аминами замыкание цикла с образованием неустойчивой соли тиадиазолия **21** маловероятно. Отщепление двухатомной серы приводит либо к устойчивым имидам **17** (или **19**), либо далее через стадию гидролиза имина, к α -оксоацетидам **18** (или **15**) (Схема 29).

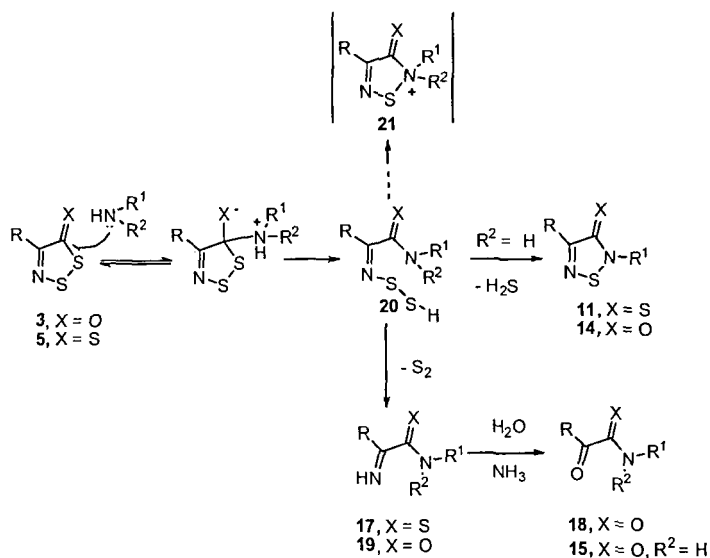


Схема 29

Предлагаемая нами схема реакций 1,2,3-дитиазолов с аминами достаточно хорошо объясняет разнообразие образующихся в реакции продуктов.

2.4. Реакции 4-замещенных 5H-1,2,3-дитиазолов с этилатом натрия.

2.4.1. Реакции 4-замещенных 5H-1,2,3-дитиазол-5-тионов **5** с этилатом натрия.

Исследование реакции 4-фенил-1,2,3-дитиазол-5-тиона **5a** с пятикратным избытком этилата натрия в этаноле показало, что процесс полностью заканчивается в течение 1.5 часов при комнатной температуре с образованием продукта, для которого на основании данных элементного анализа и масс-спектрологии была установлена брутто-формула $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}_2$, свидетельствующая о том, что продукт образуется в результате замещения атома серы в исходном соединении **5a** на две этоксигруппы. Спектроскопия ЯМР ^{13}C показала отсутствие

пиков в области 160-220 м.д., что говорит об отсутствии фрагмента C=S в продукте. Таким образом, мы сделали вывод, что именно экзоциклический атом серы был вовлечен в превращение. Данные ИК- и КР-спектроскопии* подтвердили наличие связи S-S в продукте **22а**, о чем свидетельствует полоса 492 см⁻¹, присутствующая в обоих спектрах. На основании вышеизложенных данных нами была предложена структура 4-фенил-5,5-диэтоксидиэтокси-5H-1,2,3-дитиазола **22а**.

Мы распространили найденные условия на ряд других тионов **5**. Во всех случаях 5,5-диэтоксипроизводные **22** были выделены с выходами от низких до умеренных (Схема 30).

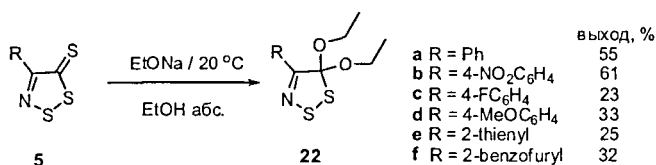


Схема 30

Объяснить образование соединений **22** можно, если предположить, что первичная атака этилат-аниона идет по атому углерода в положении 5. Последующее расщепление цикла по связи S-S, образование тиоэфира **23** и повторная атака этилат-аниона приводят к промежуточному диэтоксисульфиду **24**, который способен к внутримолекулярной циклизации в 1,2,3-дитиазол за счет нуклеофильной атаки сульфидного фрагмента (Схема 31).

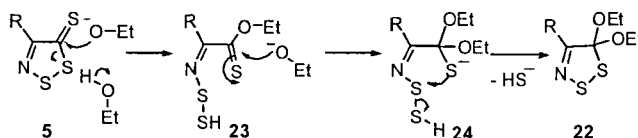


Схема 31

5,5-Диалокси-1,2,3-дитиазолы **22** в литературе не описаны. Из других спиросоединений 1,2,3-дитиазолов известны лишь 4 представителя, которые получают реакцией β-кетонаминов с монохлоридом серы.

2.4.2. Реакции 4-замещенных 5H-1,2,3-дитиазол-5-онов **3** с этилатом натрия.

Исследование реакции кетона **3а** с этилатом натрия показало, что он более активен, чем тион **5а**. Так, **3а** полностью вступает в реакцию с этилатом натрия в абсолютном этаноле при температуре ниже 0 °С. После кратковременной выдержки реакционной смеси при 0 °С

* Данные ИК и КР-спектров получены и проанализированы аспирантом научно-технического центра по спектроскопии КР РАН, ИНЭОС РАН им. А. Н. Несмеянова Айсиным Р. Р., за что автор выражает ему глубокую благодарность.

был выделен этиловый эфир 2-оксофенилуксусной кислоты **25a**, с выходом 46%. Распространение оптимальных для **3a** условий на другие кетоны **3** привело к получению эфиров 2-оксоуксусных кислот **25** с умеренными и хорошими выходами (Схема 32).

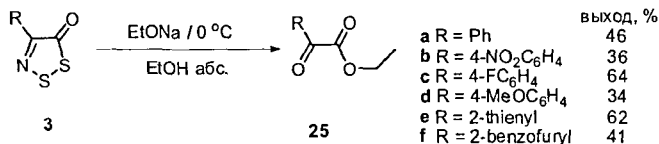


Схема 32

Строение продуктов **25** позволяет предположить, что и в этом случае, так же как и в реакциях с тионами, идет атака этилат-аниона по атому углерода C5. Мы предположили, что это происходит на первой стадии с раскрытием цикла и последующим образованием дисульфида **26**. Вероятно, дальнейшая атака этилат-аниона, могла бы привести, по аналогии с превращением описанным в предыдущем разделе, к 1,2,5-оксатиазолам **27**. Мы предполагаем, что этого не происходит, вероятно, из-за нестабильности 1,2,5-оксатиазольного цикла **27**. Следует отметить, что гетероциклические соединения типа **27** неизвестны в литературе. Поэтому, по-видимому, дисульфид **26** отщепляет двухатомную серу с образованием имида **28**, который далее гидролизуется в условиях реакции до устойчивого эфира оксокислоты **25** (Схема 33), как это было уже описано для реакции кетонов **3** со вторичными аминами (см. раздел 2.2.2).

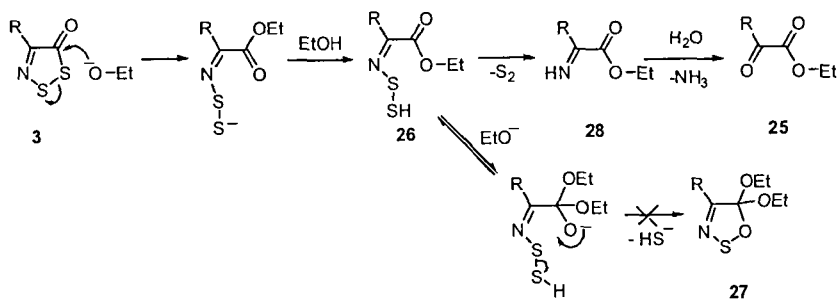


Схема 33

2.4.3. Реакции 4-замещенных 5*H*-1,2,3-дитиазол-5-фенилиминов **6** с этилатом натрия.

Взаимодействие имида **6a** с этилатом натрия в абсолютном этаноле было исследовано в различных температурных условиях. Поскольку имины **6** имеют ограниченную растворимость в этаноле, взаимодействие идет крайне медленно и процесс при комнатной температуре с десятикратным избытком этилата натрия не проходит до конца

при выдержке в течении суток. Однако, при кипячении реакция протекает до конца в течение 40 минут, и приводит к образованию *N*-фенил- α -оксотиаоацетида **29а**. Оптимальные условия для реакции имида **6а** – кипячение с пятикратным избытком этилата натрия в абсолютном этаноле в течение 40 минут, были распространены на другие имины **6**, что позволило получить *N*-фенил- α -оксотиаоацетида **29** с умеренными выходами (Схема 34).

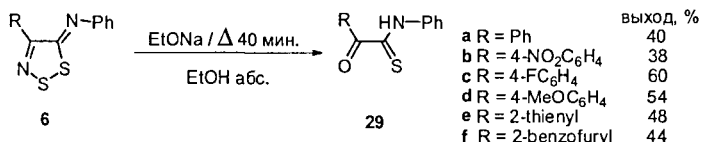


Схема 34

Наличие воды в реакционной смеси играет существенную роль в реакции. Так, нагревание иминов **6** и пятикратного избытка гидроксида натрия в водном 80%-ном этаноле позволило получить *N*-фенил- α -оксотиаоацетида **29** в ряде случаев с более высокими выходами (Схема 35).

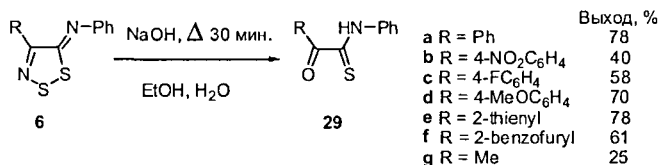


Схема 35

Мы предполагаем, что отсутствие этокси группы в продукте реакции говорит о нуклеофильной атаке по атому серы в положении 2 гетероцикла с разрывом связи S-S и образованием промежуточного соединения **30**, которое может гидролизаться до имида **31**, который, вероятно, неустойчив и гидролизуется далее до оксо соединения **29** (Схема 36).

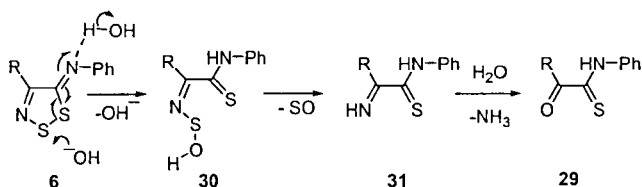


Схема 36

Таким образом, полученные нами результаты позволяют сделать предварительный вывод, что нуклеофильная атака в 4-замещенных 1,2,3-дитиазол-5-тионах и 5-онах протекает по 5-му положению цикла, а в 1,2,3-дитиазол-5-иминах – по атому серы S2 гетероцикла, демонстрируя тем самым разнообразие химии этого класса гетероциклических соединений.

3. Биологическая активность синтезированных соединений.

Известно, что 1,2,3-дитиазолы проявляют бактерицидную, фунгицидную и антипролиферативную активность. Поэтому полученные нами соединения - кетон **3a**, тионы **5** и имины **6** были отданы на испытания биологической активности в Университет города ЛяРошель, Франция.

Результаты антибактериальных испытаний методом растворения в питательной среде для грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* ATCC25922, *Salmonella enterica* CNP5858, *Klebsiella pneumoniae* CNP5373, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, и грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Enterococcus faecalis* CNP103214, *Bacillus cereus* и *Listeria innocua* показали умеренную активность имина **6h** и тионов **5a**, **5i** и **5h** против грамположительных бактерий и дрожжей.

Испытания фунгицидной активности на грибах *Candida albicans* ATCC10231, *Candida flabrata* DSM6425, *Candida tropicalis* DSM646 и *Issatzenkia orientalis* DSM6128, показали, что первые три грибка существенным образом ингибировались соединениями **6h**, **5i** и **5h**, продемонстрировавшими значительную фунгицидную активность на уровне стандартных препаратов – Флюконазола и Амфотерицина.

Наиболее интересные результаты были получены при изучении антипролиферативной активности 1,2,3-дитиазолов на клетках рака груди человека MCF-5 и MDA-MB-231. Наиболее высокую антипролиферативную активность по отношению к раковым клеткам груди MCF-7 показали имины **6a**, **6b**, **6c**, **6f**.

4-Фторфенил-5H-1,2,3-дитиазол-5-тион **5c** проявил избирательно умеренную активность только относительно формы MDA-MB-231. Тион **5b** показал довольно хорошую активность по отношению к раковым клеткам обоих типов MCF-7 и MDA-MB-231.

Последние результаты представляют особую ценность, поскольку клетки типа MDA-MB-231 очень устойчивы к действию других противораковых препаратов и это делает перспективными дальнейшие исследования фармакологических свойств 4-замещенных 1,2,3-дитиазолов.

4. Выводы.

1. Систематически изучена реакция легкодоступных этаноноксимов с монохлоридом серы и разработаны удобные, одnoreакторные методы синтеза неизвестных ранее 4-замещенных производных 1,2,3-дитиазолов: кетонов, тионов, иминов и илиденов.
2. Разработан оригинальный одnoreакторный метод синтеза бициклической системы – би-5,5'-1,2,3-дитиазолов из этаноноксимов.
3. Изучена реакционная способность 4-замещенных 1,2,3-дитиазолов. Показано, что реакции 4-замещенных 1,2,3-дитиазолов с нуклеофильными реагентами, в отличие от 4-хлорзамещенных производных, протекают как с сохранением 1,2,3-дитиазольного цикла, так и с образованием новых гетероциклических соединений.
4. Обнаружено неизвестное ранее превращение 4-замещенных 1,2,3-тиадизол-5-тионов и 5-онов в соответствующие 2,4-дизамещенные 1,2,5-тиадиазол-3-тионы и 3-оны, соответственно, под действием первичных алифатических аминов.
5. Показано, что 1,2,3-дитиазол-5-оны и 5-тионы взаимодействуют со вторичными аминами с раскрытием цикла и образованием α -иминотиоацетамидов и α -оксоацетамидов, соответственно.
6. Обнаружена реакция замещения экзоциклической серы в 1,2,3-дитиазол-5-тионах на две этоксигруппы с образованием ранее неизвестных 4-замещенных 5,5-диэтокси-5H-1,2,3-дитиазолов.
7. Показано, что реакции с этилатом натрия 4-замещенных 1,2,3-дитиазолов - кетонов и иминов, протекают различными путями, и приводят к 2-замещенным этил- α -оксоацетатам и α -оксотиацетамидам, соответственно.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. В. В. Попов, О. И. Большаков, Л. С. Константинова, О. А. Ракитин "Синтез и свойства 4-замещенных 5H-1,2,3-дитиазол-5-илиденов" // *Изв. АН, Сер. хим.*, 2009, № 2, 429-432.
2. L. S. Konstantinova, O. I. Bol'shakov, N. V. Obruchnikova, H. Laborie, A. Tonga, V. Sopéna, I. Lanneluc, L. Picot, S. Sablé, V. Thiéry, O. A. Rakitin "One-pot synthesis of 5-phenylimino, 5-thione and 5-one-1,2,3-dithiazoles and evaluation of their antimicrobial and antitumor activity" // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, 19, No. 1, 136-141.
3. L. S. Konstantinova, O. I. Bol'shakov, N. V. Obruchnikova, S. P. Golova, Y. V. Nelyubina, K. A. Lyssenko, O. A. Rakitin "Reactions of 4-substituted -5H-1,2,3-dithiazole-5-thiones and 5-ones with primary amines: novel synthesis of 1,2,5-thiadiazole-3(2H)-thiones and -ones" // *Mendeleev Commun.*, 2009, № 2, 84-86.

4. Л. С. Константинова, О. И. Большаков, Н. В. Обручникова, О. А. Ракитин “Синтез 4-замещенных 1,2,3-дитиазолов” // Тезисы X Молодежной конференции по органической химии, 26-30 ноября 2007 года, ИОХ УНЦ РАН, г. Уфа.
5. L. S. Konstantinova, O. I. Bolshakov, O. A. Rakitin “Bi-1,2,3-dithiazoles and their rearrangement to isothiazolo[5,4-*d*]isothiazoles” // Abstracts of the 23rd International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, Moscow, Russia, 2008, June 29 – July 4, P 93.
6. L. S. Konstantinova, O. I. Bol'shakov, N. V. Obruchnikova, H. Laborie, A. Tonga, V. Sopéna, I. Lanneluc, L. Picot, S. Sablé, V. Thiéry, O. A. Rakitin “One-pot synthesis of 5-phenylimino, 5-thione and 5-one-1,2,3-dithiazoles and evaluation of their antimicrobial activity” // Abstracts of the 10th Annual Florida Heterocyclic and Synthetic IUPAC-Sponsored Conference, Gainesville, USA, 2009, March 8-11, P 75.
7. О. И. Большаков, Л. С. Константинова, О. А. Ракитин “Синтез и свойства 4-замещенных 5*H*-1,2,3-дитиазолов” // Тезисы III Молодежной конференции ИОХ РАН, 23 – 24 апреля 2009 г., Москва, стр. 10-12.
8. Л. С. Константинова, О. И. Большаков, Н. В. Обручникова, С. П. Голова, О. А. Ракитин «Реакция рециклизации 4-замещенных-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-кетонов и 5-тионов под действием первичных алифатических аминов» // Тезисы 1-ой Международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений" 3-8 мая 2009 г., г. Кисловодск, стр. 349.

Заказ №156/06/09 Подписано в печать 30.06.2009 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1,5



ООО "Цифровичок", тел. (495) 797-75-76; (495) 649-83-30
www.cfr.ru ; e-mail: info@cfr.ru