

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

На правах рукописи



005004738

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'В. Попов'.

Попов Вадим Владимирович

Синтез конденсированных с гетероциклами 1,3,2-дитиазолов

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

- 1 ДЕК 2011

Москва – 2011 г.

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

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: доктор химических наук, профессор
Ракитин Олег Алексеевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ доктор химических наук, профессор
Ненайденко Валентин Георгиевич

доктор химических наук
Яровенко Владимир Николаевич

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

Защита диссертации состоится 23 декабря 2011 года в 10:00 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 23 ноября 2011 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

доктор химических наук

Д 002.222.01 ИОХ РАН



Л. А. Родиновская

Актуальность проблемы

Среди пятичленных сераазотсодержащих гетероциклов 1,3,2-дитиазолы привлекают большое внимание благодаря своим важным физическим и биологическим свойствам. Нейтральные 1,3,2-дитиазолильные радикалы представляют интерес в качестве соединений, проявляющих магнитные свойства и способность проводить электрический ток. Также известно, что *S*-оксиды *N*-замещенных 1,3,2-бензодитиазолов проявляют *in vitro* фунгицидную активность по отношению к некоторым штаммам *Candida*. К настоящему времени известны в основном бензанилированные 1,3,2-дитиазолы. Описано получение оптически чистых изомеров оксидов 1,3,2-бензодитиазолов, которые применяются в качестве исходных соединений для получения энантиомерно чистых аминов и спиртов.

Однако, число известных аннелированных с гетероциклами 1,3,2-дитиазолных производных незначительно. При этом, в литературе описан лишь один пример *N*-замещенного производного такого рода – 2-(фенилсульфонил)[1,3,2]дитиазоло[4,5-*b*]хиноксалин, синтезированный взаимодействием вицинального дитиола с дихлорфенилсульфамидом. Между тем, расширение ряда гетероциклов аннелированных с 1,3,2-дитиазолным кольцом позволило бы получить новые гетероциклические системы и выйти к соединениям, которые могли бы обладать полезными свойствами и быть перспективными в прикладном плане. Поэтому разработка эффективных способов получения производных 1,3,2-дитиазолов конденсированных с гетероциклами является актуальной задачей.

Цель работы

Целью настоящей диссертационной работы является разработка методов синтеза неизвестных ранее 1,3,2-дитиазолов конденсированных с 1,3-дитиолами, пирролами, тиофеном, а также производными [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*e*]пиразина и солей 1,3,2-дитиазолия – новых сераазотсодержащих гетероциклических систем. Особый интерес представляет синтез 1,3,2-дитиазолов конденсированных с 1,3-дитиолами, поскольку 1,3-дитиольный фрагмент включен в тетрагидрофурановые структуры, многие из которых обладают полезными прикладными свойствами. Исследование биологической активности производных [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*e*]пиразина показало их значительные противораковые и антибактериальные свойства. Таким образом, аннелирование 1,3,2-дитиазольного цикла с вышеперечисленными гетероциклами позволяло нам надеяться, на получение соединений с интересными в прикладном плане свойствами.

Научная новизна и практическая ценность работы

Предложен ряд подходов к синтезу 1,3,2-дитиазолов конденсированных с гетероциклами из производных вицинальных 1,2-дитиолов, *орто*-дихлорпроизводных и 1,2,3,4,5-пентатиопинов.

Разработаны удобные методы синтеза ранее неизвестных хлоридов, тетрафторборатов, гексафтор- и гексахлорантимонатов [1,3]дитиоло[4,5-*d*][1,3,2]дитиазолия.

Исследованы химические свойства хлоридов [1,3]дитиоло[4,5-*d*][1,3,2]дитиазолия. Показано, что реакции хлорида 5-оксо[1,3]дитиоло[4,5-*d*][1,3,2]дитиазолия с нуклеофильными реагентами такими, как алифатические спирты и первичные амины, приводят к раскрытию 1,3-дитиольного кольца с образованием редких производных 1,3,2-дитиазолов с формально четырехвалентной серой в цикле.

Предложена простая и эффективная методика получения вицинальных бис(ацетилтио)производных гетероциклов из 1,2,3,4,5-пентатиепинов путём их восстановления алюмогидридом лития с последующим ацилированием хлористым ацетилом.

Впервые синтезированы радикалы [1,3]дитиоло[4,5-*d*][1,3,2]дитиазолия и тнено[1,3,2]дитиазолия, процесс образования и свойства которых изучены методами циклической вольтамперометрии и ЭПР-спектроскопии.

Систематически исследована реакция хлорирования 5,6-бис(*трет*-бутилтио)[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразина. Установлено, что хлорирование протекает с последовательным образованием 6-(*трет*-бутилтио)[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-5-сульфенилхлорида, [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-5,6-дисульфенилдихлорида и 6-хлор[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-5-сульфенилхлорида. Следует отметить, что превращение сульфенилхлоридов в соответствующие хлорпроизводные ранее в литературе описано не было.

Разработан метод синтеза *N*-замещенных 1,3,2-дитиазоло[1,2,5]оксадиазолопиразинов реакцией [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-5,6-дисульфенилдихлорида с первичными аминами в присутствии триэтиламина.

Получена новая гетероциклическая система, состоящая из пяти различных циклов - [1,2,5]оксадиазоло[3'',4'';5'',6'']пиразино[2',3':5,6][1,2,4]тиадиазино[3,4-*b*][1,3]бензотиазол.

Апробация работы

Результаты диссертационной работы были представлены на III молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 23–24 апреля 2009 г.), на XXIV международном симпозиуме “International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur” (Флоренция, 25 – 30 июля 2010 г.), на IV молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 10–12 ноября 2010 г.) и на XXIII международном конгрессе “International Congress on Heterocyclic Chemistry” (Глазго, 31 июля – 4 августа 2011 г.).

Публикации

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

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 113 страницах, состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы. Первая глава представляет собой литературный обзор и посвящена синтезу и свойствам известных ранее 1,3,2-дитиазолов. Во второй главе обсуждаются результаты исследования. Третья глава содержит описание эксперимента. Список литературы включает 90 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В настоящем разделе диссертации приведен анализ результатов, полученных при разработке методов синтеза новых 1,3,2-дитиазолов конденсированных с гетероциклами: нейтральных *N*-замещенных 1,3,2-дитиазолов, 1,3,2-дитиазолиевых солей, а также 1,3,2-дитиазолильных радикалов.

1 Синтез [1,3]дитиоло[4,5-*d*][1,3,2]дитиазолов

1.1 Синтез бис(ацетилтио)производных 1,3-дитиолов

Ретросинтетический анализ методов синтеза [1,3]дитиоло[4,5-*d*]дитиазолиевых солей **1** и нейтральных 1,3,2-дитиазолов **2** показал, что исходными для них могут служить производные **3** и **4**. Однако, поскольку известно, что *орто*-дитиол **3a** нестабилен на воздухе, в качестве исходных соединений для синтеза ключевых дисульфенилдихлоридов **6** было решено использовать бис(ацетилтио)производные **4**, которые могут легко элиминировать ацетильные группы под действием хлорирующих агентов. При этом тиоксопроизводное **4a** может быть получено из легкодоступного цинкового комплекса **5** и далее использоваться для синтеза соединений **4b** и **4c**.

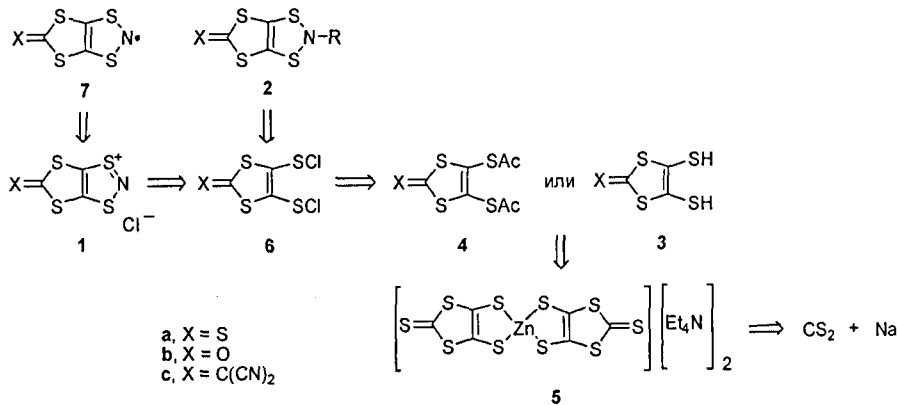


Схема 1

В качестве заместителей во втором положении 1,3-дитиольного цикла, кроме тиоксогруппы (4а), мы решили взять более электрооакцепторные – оксо- (4б) и дицианметилиденовую (4с) группы, поскольку они могут способствовать увеличению делокализации неспаренного электрона в целевых 1,3,2-дитиазолильных радикалах 7.

При обработке цинкового комплекса 5 хлористым ацетилем в хлористом метиле при 0 °С с высоким выходом образуется ранее неизвестное бис(ацетилтио)производное 4а.

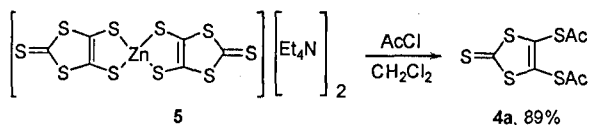


Схема 2

Взаимодействием 4а с ацетатом ртути (II) в хлороформе с выходом 67% было получено оксопроизводное 4б.

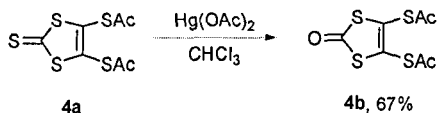


Схема 3

Неизвестное ранее дицианметилиденовое производное 4с было успешно синтезировано нами реакцией тиона 4а с оксиран-2,2,3,3-тетракарбонитрилом 8 в смеси ацетонитрила и толуола.

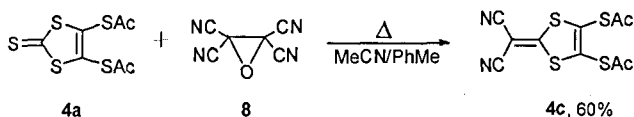


Схема 4

Таким образом, нами разработаны препаративные методы синтеза бис(ацетилтио)производных 1,3-дитиолов 4а-с – исходных соединений для получения соответствующих дисульфенилдихлоридов 6.

1.2 Синтез хлоридов [1,3]дитиоло[4,5-*d*][1,3,2]дитиазолия

С целью получения дисульфенилдихлоридов 6 мы исследовали реакцию хлорирования бис(ацетилтио)производных 4а-с. Было установлено, что хлорирование газообразным хлором приводит к разложению исходных с образованием смеси неидентифицированных продуктов. Использование для хлорирования 4а-с хлористого сульфурила оказалось более успешным и удобным для контроля количества хлорирующего агента, вводимого в реакцию. Мы установили, что ацетильные группы в 4б,с легко элиминируются в ацетонитриле при 0-5 °С.

Попытки выделить дисульфенилдихлориды **6** в чистом виде не увенчались успехом, поэтому мы решили вводить их в дальнейшие реакции *in situ*. Введение **6b,c** в реакцию с Me_3SiN_3 при 0°C в ацетонитриле привело к образованию с высокими выходами ранее неизвестных хлоридов 1,3,2-дитиазолия **1b,c**.

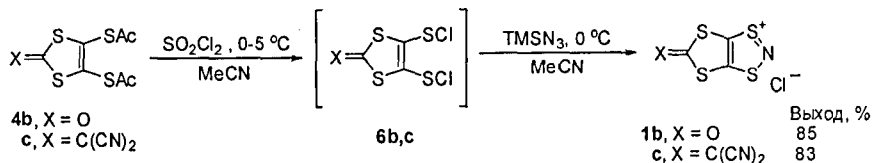


Схема 5

К сожалению, этот метод оказался неудачным для тиона **4a**, хлорирование которого и дальнейшее введение в реакцию с Me_3SiN_3 неожиданно привело к образованию соли **1b** с низким выходом. По-видимому, тиоксогруппа в 1,3-дитиоле **4a** реагирует с хлористым сульфуром, в результате чего образуется соль **9**, которая может далее гидролизываться следовыми количествами воды с образованием кетогруппы в соединении **1b**.

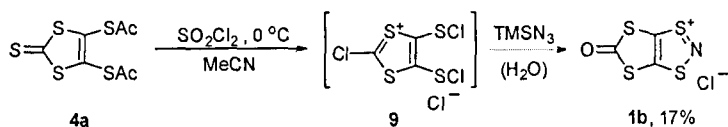


Схема 6

Строение солей **1b,c** было установлено с помощью данных элементного анализа, масс-спектрологии и ИК-спектрометрии.

1.3 Реакция 1,3-дитиолдисульфенилдихлоридов с первичными аминами

С целью получения *N*-замещенных [1,3]дитиоло[4,5-*b*][1,3,2]дитиазолов **2** нами была изучена реакция дисульфенилдихлоридов **6b,c** с первичными аминами такими, как бензиламин, бутиламин и 4-хлоранилин, в присутствии оснований.

Установлено, что превращения исходных **6b,c** начинаются при -20°C независимо от первичного амина, используемого растворителя (MeCN, DCM, THF), а также природы основания. Однако, несмотря на варьирование условий реакции, нам не удалось получить желаемые *N*-замещенные [1,3]дитиоло[4,5-*b*][1,3,2]дитиазолы **2** или зафиксировать их с помощью масс-спектрометрии в реакционных смесях.

По-видимому, дисульфенилдихлориды **6b,c** претерпевают более сложные превращения под действием нуклеофильных агентов, например, раскрытие 1,3-дитиольного цикла, как это описано нами ниже (см. раздел 1.8).

1.4 Реакции замены аниона в хлоридах [1,3]дитиоло[4,5-d][1,3,2]дитиазолия

С целью изучения возможности превращения полученных солей 1,3,2-дитиазолия **1b,c** в соответствующие радикалы **7** необходимо было определить потенциалы восстановления катионов 1,3,2-дитиазолия методом циклической вольтамперометрии, что возможно лишь при условии растворимости солей 1,3,2-дитиазолия в органических растворителях.

При введении солей **1b,c**, нерастворимых в органических растворителях, в обменные реакции с гексафторантимонатом и тетрафторборатом нитрозония в хлороформе нами были получены с хорошими и умеренными выходами ранее неизвестные соли **10b,c** и **11b,c**. По-видимому, обменные реакции протекают с отщеплением хлористого нитрозила, который улетает при упаривании растворителя.

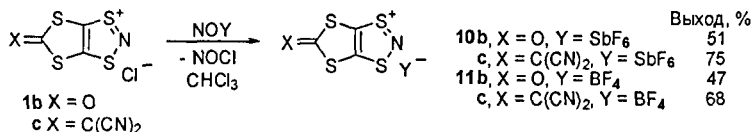


Схема 7

Другим путём получения растворимых солей из хлоридов **1b,c** могло быть присоединение к аниону хлорида сурьмы (V). При реакции соли **1b** с SbCl₅ в хлороформе нами был получен с выходом 55% неизвестный ранее гексахлорантимонат 1,3,2-дитиазолия **12**.

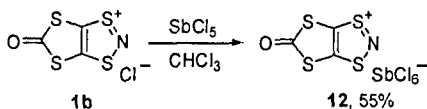


Схема 8

Полученные соли **10b,c** – **11b,c** и **12** растворимы в ацетоне и ацетонитриле, что позволило подтвердить их строение методом ЯМР ¹³C спектроскопии. Кроме того, структура соли **10c** была подтверждена методом порошковой рентгеновской дифракции* (Рис 1).

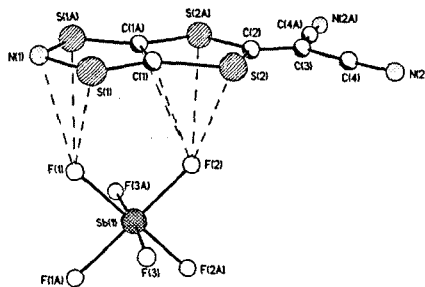


Рис. 1 Структура соли **10c**.

* Рентгеноструктурный анализ соединений, полученных в данной работе выполнен, в ИХЭОС РАН д. х. н., вед. н. с. Лысенко К. А., к. х. н., н. с. Нелюбиной Ю. В. и к. х. н., н. с. Бушмариновым И. С., за что автор выражает им глубокую благодарность.

1.5 Циклическая вольтамперометрия тетрафторборатов [1,3]дитиоло[4,5-d][1,3,2]дитиазолия 11b,c

С целью определения потенциалов восстановления катионов 1,3,2-дитиазолия до соответствующих 1,3,2-дитиазолильных радикалов было проведено исследование электрохимических свойств полученных солей 11b,c.*

Данные циклической вольтамперометрии и микроэлектролиза указывают на квазиобратимый перенос одного электрона и образование радикала 7b при потенциале 0.13 В.

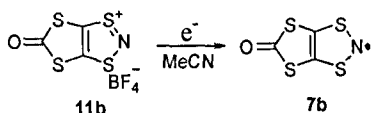


Схема 9

После электролиза радикал 7b не был зафиксирован в катодите, вместо него был зафиксирован пик, соответствующий соединению, отличному от исходной соли 11b и радикала 7b (кривые b и c, см. Рис. 2). Мы выделили образовавшийся продукт и основываясь на данных элементного анализа, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии установили, что он имеет структуру, соответствующую соединению 13.

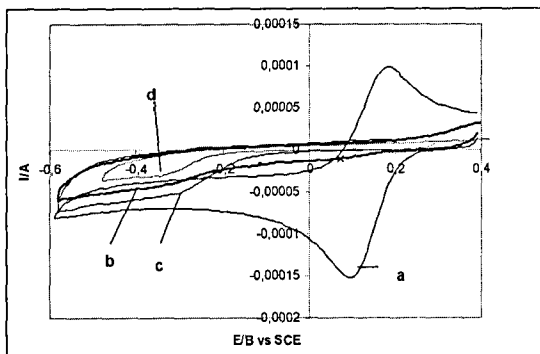


Рис. 2 Циклические вольтамперограммы от 0.40 до -0.60 В растворов соли 11b (1.6·мМ) в CH₃CN (а), тот же раствор после электровосстановления на платиновом электроде при 0.001 мВ (b) и через час (с), а также циклическая кривая соединения 13 (d).

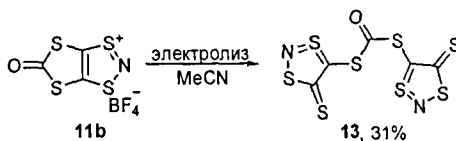


Схема 10

По-видимому, вследствие нестабильности молекулы 7b происходит расщепление 1,3-дитиольного цикла, сопровождающееся экструзией молекулы окиси углерода, с образованием реакционноспособного радикала 14. Дальнейшая атака 14 по карбонильному атому углерода

* Исследование электрохимических свойств солей 1,3,2-дитиазолия выполнено в лаборатории № 9 ИОХ РАН, ст. н. с., к. х. н. Л. В. Михальченко, за что автор выражает ей глубокую благодарность.

другой молекулы радикала **7b** приводит к аддукту **15**, который в результате рекомбинации связей превращается в стабильное соединение **13**.

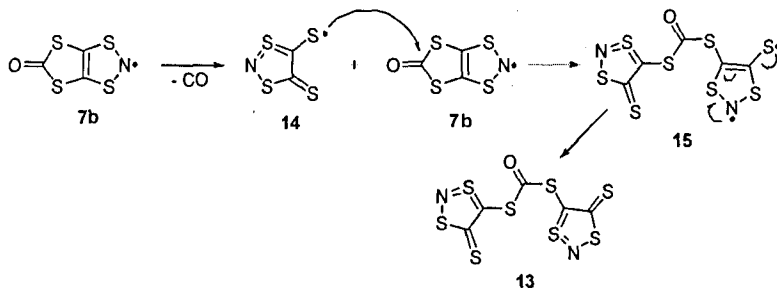


Схема 11

Исследование электрохимического поведения соли **11c** проводили в тех же условиях, что и **11b**. Потенциал одноэлектронного восстановления **11c** составил 0.22 В.

Полученные данные позволяют предположить, что необратимое электровосстановление соли **11c** в ацетонитриле на первой стадии приводит к образованию нестабильного в этих условиях радикала.

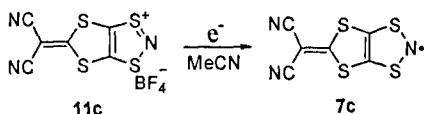


Схема 12

Таким образом, перенос электрона с катода на катион в исследованных нами случаях приводит к образованию радикалов.

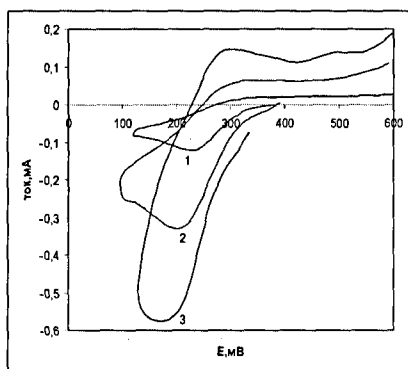


Рис. 3 Циклическая вольтамперограмма соли **11c** на платиновом электроде в ацетонитриле.

1.6 Восстановление хлоридов [1,3]дитиоло[4,5-*d*][1,3,2]дитиазолия

1.6.1 Восстановление хлорида 5-оксо[1,3]дитиоло[4,5-*d*][1,3,2]дитиазолия

С целью получения 1,3,2-дитиазолильного радикала **7b** мы исследовали реакцию восстановления соли **1b** различными восстановителями такими, как железо, медь, цинк, дитионит натрия, серебро и трифенилсурьма. При введении соли **1b** в реакцию со всеми выше перечисленными, кроме серебра и трифенилсурьмы, реагентами при комнатной температуре в ацетонитриле под аргоном мы наблюдали разложение соли без образования индивидуальных продуктов. Понижение температуры реакции до 0 °С или использование в качестве

растворителя менее полярного хлороформа приводило лишь к замедлению процессов разложения.

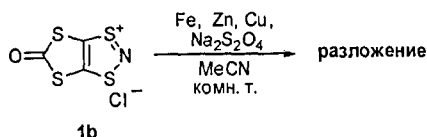


Схема 13

Можно предположить, что восстановление не ограничивается одноэлектронным процессом, а протекает далее, сопровождаясь побочными реакциями продуктов восстановления, что приводит к разложению исходной соли **1b**.

Нами установлено, что менее активный восстановитель – серебро, не вступает в реакцию с солью **1b** в ацетонитриле. В то же время, при обработке соли **1b** трифенилсурьмой в ацетонитриле при комнатной температуре, мы наблюдали характерное для 1,3,2-дителиазолильных радикалов окрашивание реакционной смеси в синий цвет.

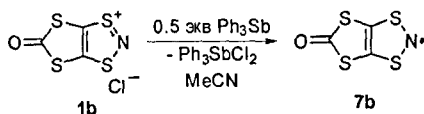


Схема 14

Образование 1,3,2-дителиазолильного радикала **7b** в процессе восстановления соли **1b** трифенилсурьмой было подтверждено методом ЭПР-спектроскопии.* Сверхтонкая структура полученного ЭПР-спектра (триплет) и значение g-фактора ($g = 2.0060$) свидетельствуют о локализации неспаренного электрона на атоме азота, что подтверждает образование радикала **7b**. Наши попытки выделить радикал **7b** оказались безуспешными. Было установлено, что ЭПР-сигнал **7b** пропадает примерно через 8 часов выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре или при кипячении в ацетонитриле в течение 4 часов, при этом образуется с высоким выходом продукт **13**.

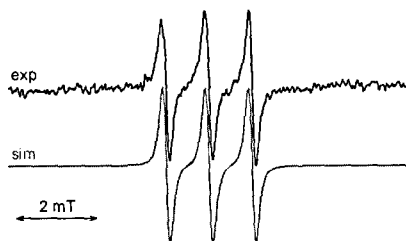


Рис. 4 ЭПР-спектр радикала **7b** в ацетонитриле.

$$g = 2.0060, A_{\text{iso}} = 1.08 \text{ mT}$$

* Исследование радикалов **7b** с методом ЭПР-спектроскопии было проведено в ИНЭОС РАН, к.х.н., н.с. Новиковым В. В., за что автор выражает ему глубокую благодарность.

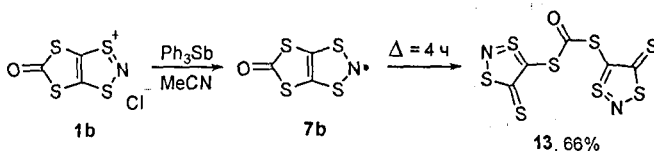


Схема 15

Таким образом, мы показали, что при восстановлении хлорида дитиазолия **1b** трифенилсурьмой образуется радикал **7b**, который в процессе димеризации теряет молекулу окиси углерода, давая продукт **13**.

1.6.2 Восстановление хлорида 5-(дицианометилден)[1,3]дитиоло[4,5-*d*][1,3,2]дитиазолия **1c**

Мы предположили, что одной из причин неустойчивости радикала **7b** могла быть способность 2-оксо-1,3-дитиольного фрагмента элиминировать окись углерода. Для исключения этого фактора, нами было проведено исследование реакции восстановления соли **1c**, в которой оксогруппа в 1,3-дитиольном цикле заменена на дицианометилденный фрагмент.

В результате было установлено, что восстановление соли **1c** трифенилсурьмой успешно протекает в ацетонитриле при комнатной температуре.

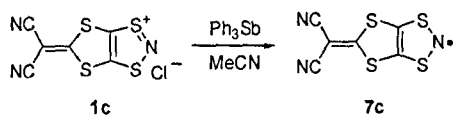


Схема 16

Радикал **7c** был зафиксирован в ацетонитриле с помощью ЭПР-спектроскопии (см. Рис. 5). Сверхтонкая структура полученного ЭПР-спектра (триплет) и значение *g*-фактора (*g* = 2.0058) свидетельствуют о том, что на атоме азота радикала **7c** локализован один неспаренный электрон. Однако, оказалось, что **7c** гораздо менее устойчив, чем **7b** и время его жизни составляет примерно 10 минут при комнатной температуре.

Причины нестабильности радикалов **7b,c** нам пока до конца не ясны.

С целью выявления возможных факторов, отрицательно сказывающихся на устойчивости 1,3-дитиоло-1,3,2-дитиазольной системы, мы изучили реакции хлоридов 1,3-дитиоло-1,3,2-дитиазолия **1b,c** с нуклеофилами, как слабыми – водой и спиртами, так и сильными – аминами.

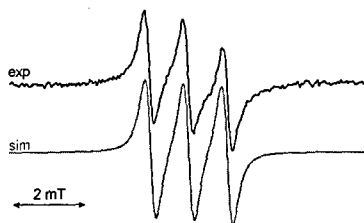


Рис. 5 ЭПР-спектр радикала **7c** в ацетонитриле.

$$g = 2.0058, A_{\text{iso}} = 1.07 \text{ mT}$$

1.7 Реакции хлорида 5-оксо[1,3]дитиоло[4,5-*d*][1,3,2]дитиазолия со спиртами

Мы установили, что хлориды 1,3,2-дитиазолия **1b**, **c** разлагаются под действием воды при комнатной температуре без образования индивидуальных продуктов. В то же время, соль **1c** не реагирует со спиртами, а кипячение соли **1b** в метаноле привело к образованию ранее неизвестного продукта **16a**. Основываясь на совокупности спектральных характеристик и данных элементного анализа, мы предположили, что соединение **16a** представляет собой метил[(4-сульфанилиден-1λ⁴,3,2-дитиазол-5-ил)сульфанил]формиат. Распространив эту реакцию на другие спирты, мы показали, что при кипячении соли **1b** в первичных и вторичных спиртах образуются со средними и низкими выходами редко встречающиеся 1,3,2-дитиазол-4-тионы **16**.

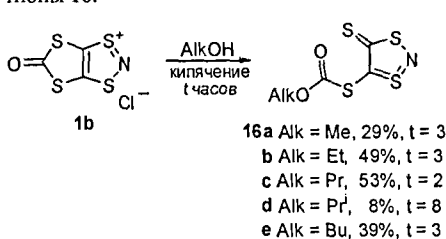


Схема 17

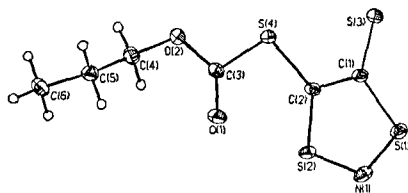


Рис. 6 Молекулярная структура соединения **16c**.

Окончательно доказать структуру соединений **16** удалось с помощью рентгеноструктурного анализа производного **16c** (Рис. 6).

Принимая во внимание, что алкоксид-анионы могут участвовать в образовании эфиров **16**, с целью повышения выходов 1,3,2-дитиазолов **16** мы обработали соль **1b** двумя эквивалентами этилата натрия в ТГФ при комнатной температуре, однако не наблюдали при этом образования дитиазола **16b** (ТСХ-контроль реакции). Предположив, что реакция в этом случае протекает более глубоко – с элиминированием диэтилкарбоната и образованием соли **17**, мы ввели в реакционную смесь иодистый метил. В результате был выделен продукт, данные элементного анализа, ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии которого соответствовали *S*-метильному производному **18**. Мы показали, что в результате реакции соли **1b** с другими алкоксидами – изопропилатом натрия и *tert*-бутоксидом калия, с последующей обработкой иодистым метилом, также образуется соединение **18**.

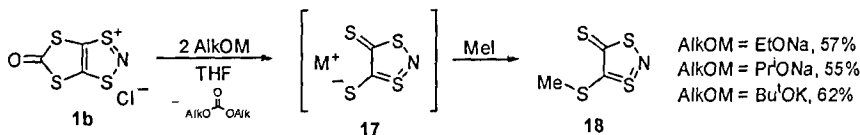


Схема 18

Мы предположили, что, по-видимому, алкоксиды, как более сильные по сравнению со спиртами нуклеофилы, способны атаковать карбонильный атом углерода в первоначально образующемся тиокарбонате **16**, что приводит к элиминированию диалкилкарбоната и образованию соли **17**.

Для доказательства этого предположения заведомо полученное соединение **16с** было введено в реакцию с одним эквивалентом этилата натрия с последующей обработкой иодистым метилом. При этом был выделен продукт **18** с выходом 75%.

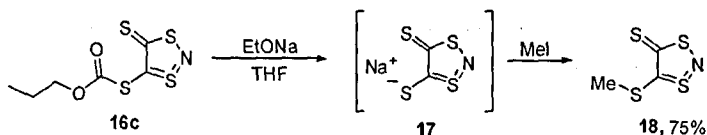


Схема 19

1.8 Реакции хлоридов [1,3]дитиоло[4,5-*d*][1,3,2]дитиазолия с аминами

Мы исследовали реакционную способность солей **1b,c** по отношению к более сильным нуклеофилам – алифатическим аминам. В результате было установлено, что соль **1c** разлагается аминами, в то же время, обработка соли **1b** изопропиламин, приводит к образованию соединения **13** с выходом 48%. В результате взаимодействия соли **1b** со вторичными аминами – диэтиламин, *N*-бутилметиламином, пирролидином и морфолином, были получены с хорошими и высокими выходами неизвестные ранее амиды дитиазол-4-тион-5-тиокарбонной кислоты **19**.

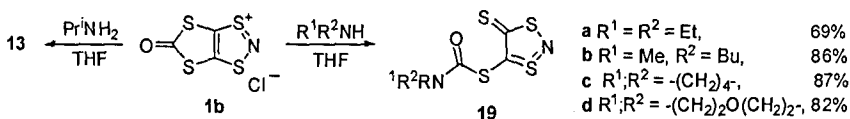
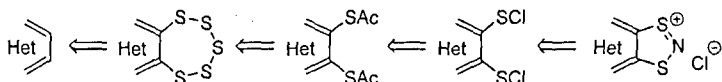


Схема 20

2 Синтез солей тиено-1,3,2-дитиазолия и попытки синтеза солей пирроло-1,3,2-дитиазолия из конденсированных 1,2,3,4,5-пентатиепинов

Ранее в лаборатории №31 ИОХ РАН было показано, что бис(алкилтио)производные различных гетероциклических соединений можно получать из конденсированных пентатиепинов, которые, в свою очередь, легко образуются из нуклеофильных гетероциклов и монохлорида серы. Исходя из этих предпосылок мы решили разработать метод синтеза гетероциклических производных 1,3,2-дитиазолов, используя в качестве исходных бис(ацетилтио)производные, полученные из конденсированных 1,2,3,4,5-пентатиепинов.



2.1 Синтез бис(ацетилтио) производных пирролов и тиофена

Ранее для восстановления пентатиепинового кольца до ди-*S*-натриевых солей использовали боргидрид натрия, однако, выходы продуктов в этой реакции умеренные, что подтверждалось введением их в дальнейшее взаимодействие с нодистым метилом или искусственным ангидридом. С целью увеличения выхода бис(ацетилтио)производных мы исследовали реакцию восстановления на примере пентатиепина **20a**. Было решено заменить боргидрид натрия алюмогидридом лития, а в качестве ацилирующего агента использовать хлористый ацетил. Нами установлено, что оптимальным количеством восстанавливающего агента является пятикратный избыток LiAlH_4 . Дальнейшее ацилирование *in situ* образующейся ди-*S*-литиевой соли хлористым ацетилем позволило нам получить ранее неизвестное бис(ацетилтио)производное **22** с высоким выходом.

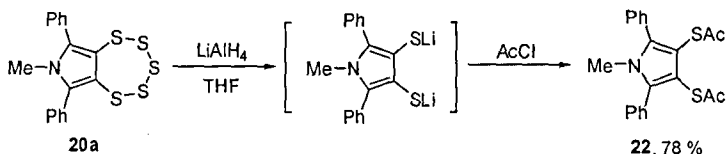


Схема 21

Мы распространили разработанные нами условия на другие пирролопентатиепины и тиенопентатиепин и получили с высокими выходами неизвестные ранее бис(ацетилтио)производные **22-24**.

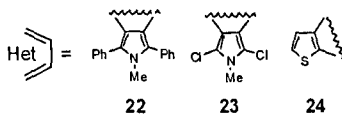
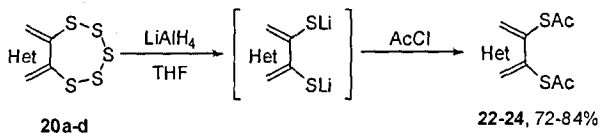


Схема 22

Таким образом, нами показано, что алюмогидрид лития является эффективным реагентом для восстановления пентатиепинового кольца до ди-*S*-литиевой соли, последующее ацилирование которой хлористым ацетилем приводит к бис(ацетилтио)производным с высокими выходами.

2.2 Исследование реакции хлорирования бис(ацетилтио)производных пирролов и тиофена

2.2.1 Хлорирование бис(ацетилтио)производного 22

С целью получения 3,4-бис(хлорсульфенил)-1-метил-2,5-дифенилпиррола 25 мы исследовали реакцию хлорирования полученного нами бис(ацетилтио)производного 22. Принимая во внимание результаты исследования хлорирования 1,3-дитиолодиэтантоатов 4 (см раздел 1.2), мы решили использовать хлористый сульфурил в качестве хлорирующего агента бис(ацетилтио)производного 22. Однако, попытки получить или зафиксировать дисульфенилдихлорид 25 в реакционных смесях в ацетонитриле не увенчались успехом. Во всех случаях мы наблюдали образование смесей веществ, из которых выделить индивидуальные продукты не удалось.

В то же время, замена ацетонитрила на хлористый метилен при хлорировании бис(ацетилтио)производного 22 хлористым сульфурилом при температуре -5°C привела к образованию ранее неизвестного тетраитиона 26, который, как мы предполагаем, получается при димеризации моносульфенилхлорида 27.

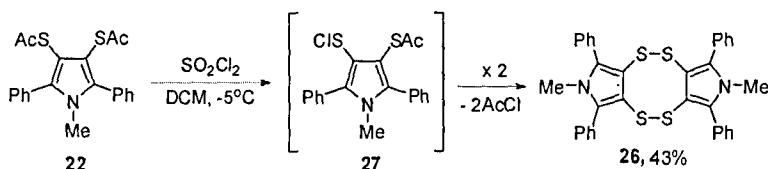


Схема 23

При повышении температуры реакции до комнатной, кроме соединения 26, были выделены также ранее неизвестные – дитин 28 (36%) и дихлорид 29 (10%).

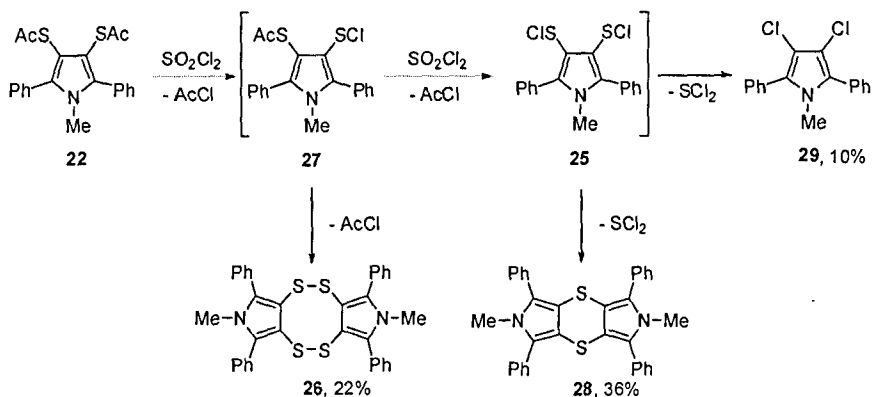


Схема 24

Мы предполагаем, что в результате реакции хлорирования соединения **22** происходит образование моно- и дисульфенилхлоридов, которые из-за своей высокой реакционной способности претерпевают либо димеризацию с образованием соответствующих тетратиоциана **26** и дитиина **28**, либо дальнейшее хлорирование до дихлорпроизводного **29**, причем эти процессы, по-видимому, идут одновременно.

Предположив образование в этой реакции дисульфенилдихлорида в качестве промежуточного продукта, мы решили добавить в реакционную смесь триметилсилилазид с целью получить соль 1,3,2-дитиазолия. Однако, в результате мы наблюдали в реакционной смеси лишь образование неразделимой смеси продуктов, из которой выделить соль 1,3,2-дитиазолия не удалось.

Таким образом, взаимодействие пиррола **22** с хлористым сульфуром приводит к образованию смеси продуктов, обработка которых *in situ* триметилсилилазидом не даёт соль 1,3,2-дитиазолия.

2.2.2 Исследование реакции хлорирования бис(ацетилтио)производного **23**

В процессе исследования хлорирования **23** было установлено, что реакция начинается при температуре -5°C и приводит к образованию тетратиоциана **30** и тетрахлорида **31**.

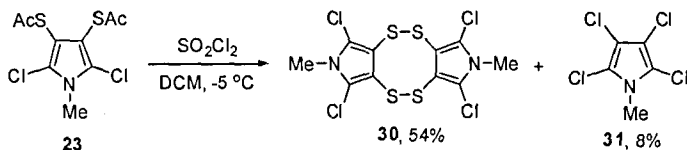


Схема 25

Таким образом, получить дисульфенилдихлориды ряда пирролов нам не удалось, по-видимому, из-за высокой реакционной способности моносульфенилхлоридов, которая выражается в высокой склонности к димеризации до тетратиоцианов в исследованных нами условиях и легкости перехлорирования бис(ацетилтио)производных до 3,4-дихлорпирролов.

2.3 Синтез хлорида тиено[1,3,2]дитиазолия **32**

С целью получения хлорида тиено[1,3,2]дитиазолия **32** мы исследовали реакцию хлорирования бис(ацетилтио)тиофена **24** хлористым сульфуром. Установлено, что соединение **24** полностью вступает в реакцию с хлористым сульфуром в ацетонитриле при $0-5^\circ\text{C}$, а последующее введение в реакционную смесь триметилсилилазида приводит к образованию ранее неизвестной соли 1,3,2-дитиазолия **32**.

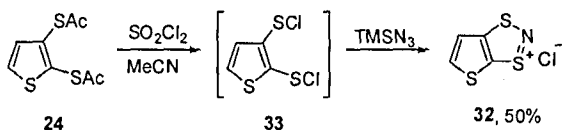


Схема 26

С целью получения *N*-замещенных тиено[1,3,2]дитиазолов нами была изучена реакция дисульфенилдихлорида **33** *in situ* с первичными аминами такими, как бензиламин и бутиламин, в присутствии основания.

Однако, во всех случаях, несмотря на варьирование оснований, температуры и времени реакции, а также растворителей, нам не удалось получить желаемые *N*-замещенные тиено[1,3,2]дитиазолы. Таким образом, дисульфенилдихлорид **33** не вступает в реакцию молекулярной циклизации при действии бензиламина и бутиламина, а претерпевает разложение.

2.4 Реакции обмена аннона в хлориде тиено[1,3,2]дитиазолия **32**

При введении хлорида 1,3,2-дитиазолия **32** в обменные реакции с гексафторантимонатом и тетрафторборатом нитрозония в хлороформе при комнатной температуре были успешно получены соли **34a, b** с хорошими выходами.

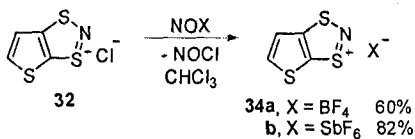


Схема 27

В результате введения соли **32** в реакцию присоединения с хлоридом сурьмы (V) в хлороформе при комнатной температуре был выделен гексахлорантимонат 1,3,2-дитиазолия **34c** с выходом 50%.

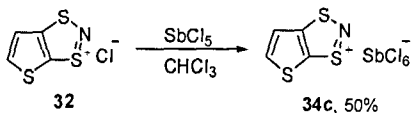


Схема 28

2.5 Электрохимическое и химическое восстановление борфторид тиено[1,3,2]дитиазолия 34a

Для определения потенциала восстановления полученной нами соли **34a** было проведено исследование её электрохимических свойств.

На вольтамперометрической кривой соли **34a**, снятой в растворе ацетонитрила на платиновом электроде, при потенциале

-0.033 В (Рис. 7) наблюдается пик, свидетельствующий о переносе одного электрона на катион и образовании соответствующего дитиазолильного радикала **35**.

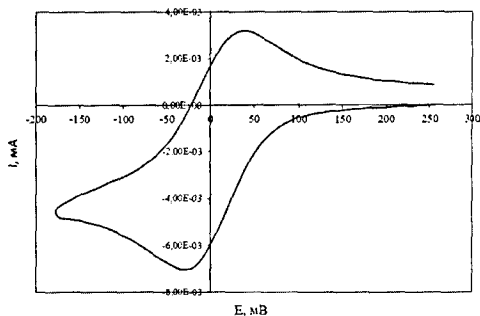


Рис. 7 Циклическая вольтамперограмма раствора соли **34a**

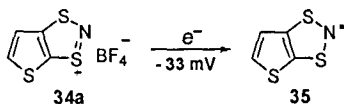


Схема 29

В процессе исследования реакции восстановления хлорида тиено[1,3,2]дитиазолия **32** соответствующего радикала мы установили, что хлорид **32** не реагирует с такими восстановителями, как железо, дитионит натрия, цинк и медь при комнатной температуре в дегазированном ацетонитриле под аргоном. В то же время, при кипячении в течение 1.5 часов происходит полное его разложение. Трифенилсурьма и серебро также не реагируют с солью **32** в ацетонитриле ни при комнатной температуре, ни при кипячении.

Для фиксации тиено[1,3,2]дитиазолильного радикала **35** с помощью ЭПР-спектроскопии мы решили электрохимически восстановить соль **34a**^{*}. При этом радикал **35** удалось зафиксировать лишь при замораживании католита в жидком азоте ($g = 2.0075$, ширина линии примерно равна 4 Гс). При плавлении матрицы образца спектр ЭПР существенно изменяется.

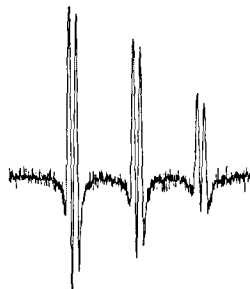


Рис. 8 ЭПР-спектр радикала **35**. $g_{\text{iso}} = 2.0114$, $a(^{14}\text{N}) = 10.7$ Гс, $a(^1\text{H}) = 1.2$ Гс, $LW = 0.6$ Гс

^{*} Исследование радикала **35** методом ЭПР-спектроскопии было проведено в ИОХ РАН, н.с. Лаловым А. В., за что автор выражает ему глубокую благодарность.

Вторичный спектр ЭПР (Рис. 8) изотропен и может быть смулирован с параметрами $g_{iso} = 2.0114$, $a(^{14}N) = 10.7$ Гс, $a(^1H) = 1.2$ Гс, $LW = 0.6$ Гс.

3 Синтез [1,3,2]дитиазоло[4,5-*b*][1,2,5]оксадиазоло[3,4-*e*]пипразинов

3.1 Синтез дитиолов [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пипразина

Ретросинтетический анализ привел нас к заключению, что исходным соединением для получения 1,3,2-дитиазолов **36** и соли 1,3,2-дитиазолия **37** может служить бис(сульфенилхлорид) **38**, который можно получить хлорированием [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пипразин-5,6-дитиола **39a** или его производных **39b** и **39c**. В свою очередь, 1,2-дитиолы **39** могут быть синтезированы из 5,6-дихлор[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пипразина **40** реакцией нуклеофильного замещения атомов хлора.

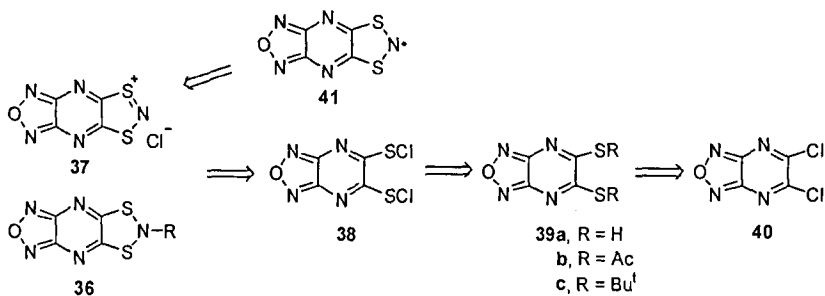


Схема 30 Ретросинтетический анализ получения [1,3,2]дитиазоло[4,5-*b*][1,2,5]оксадиазоло[3,4-*e*]пипразинов **36**, **37** и **41**.

К сожалению, получить соединения **39a,b** нам не удалось. С целью синтеза бис(*tert*-бутилтио) **39c**, нами была исследована реакция нуклеофильного замещения атомов хлора в соединении **40** при действии натревой соли *tert*-бутилмеркаптана и показано, что атомы хлора в дихлороксадиазолопипразине **40** легко вступают в эту реакцию с образованием ранее неизвестного производного **39c** с выходом 87%.

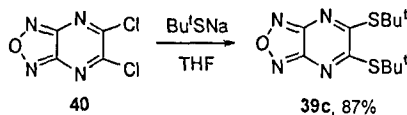


Схема 31

3.1.1 Синтез [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пипразин-5,6-дисульфенилдихлорида **38**

С целью получения дисульфенилдихлорида **38**, ключевого соединения в синтезе 1,3,2-дитиазолов **36**, **37** и **41**, мы исследовали хлорирование бис(*tert*-бутилтио)производного **39c**

хлористым сульфуром и хлором. Было показано, что соединение **39c** инертно по отношению к хлористому сульфурису в хлорном метиле и в ацетонитриле при кипячении.

В то же время, при обработке **39c** более активным хлорирующим агентом – хлором, в хлорном метиле при комнатной температуре, была получена смесь продуктов хлорирования, которые нам не удалось выделить в индивидуальном виде. С целью исследования продуктов реакции хлорирования бис(*трет*-бутилтио)производного **39c**, для получения более стабильных, чем сульфенилхлориды, *S*-морфолильных производных, мы обрабатывали реакционные смеси морфолином. В результате нами были выделены морфолильные производные **42-44**, что свидетельствовало о сложном протекании реакции хлорирования **39c** с последовательным образованием моносульфенилхлорида **45**, дисульфенилдихлорида **38** и монохлорпроизводного **46**. Мы установили, что выходы *S*-морфолильных производных **42-44** и, как следствие, их предшественников – сульфенилхлоридов, в значительной степени зависят от температуры реакционной смеси и времени пропускания хлора. Результаты исследования приведены в Таблице № 1.

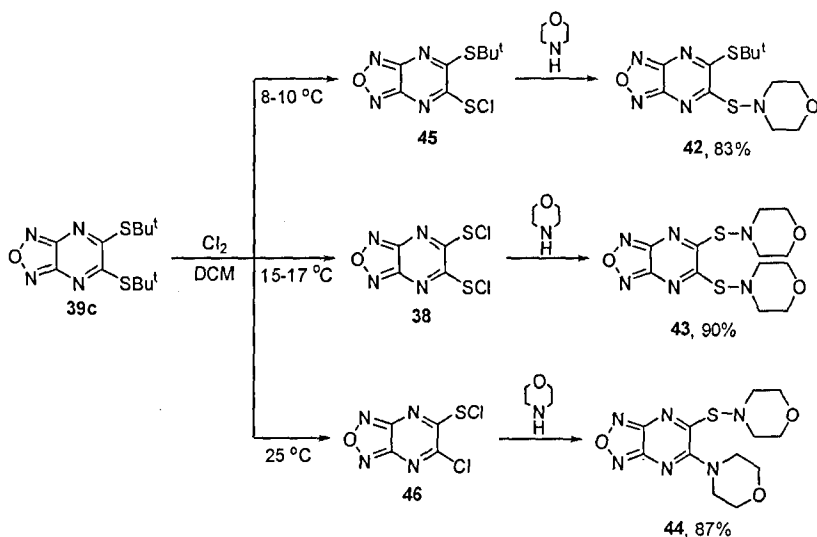


Схема 32. Хлорирование 5,6-бис(*трет*-бутилтио)[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразина **39c**.

Таблица 1. Хлорирование бис(*трет*-бутилтио)производного **39с** в хлористом метиле не с последующей обработкой реакционной смеси морфолином

No.	Температура реакции, °С	Время пропускания тока хлора, мин	Выходы продуктов реакции, %			
			42	43	44	39с
1	0-2	15	0	0	0	94
2	5-7	15	61	0	0	15
3	8-10	10	83	< 1	0	0
4	12-15	10	28	51	0	0
5	15-17	10	< 1	85	0	0
6	15-17	15	0	90	0	0
7	20-25	150	0	0	87	0
8	20-25	60	0	8	74	0
9	20-25	30	0	30	56	0
10	20-25	15	6	62	19	0

Мы установили, что при температуре 0-2 °С хлорирование не идёт; исходный **39с** выделяли из реакционной смеси практически с количественным выходом. При 5-10 °С хлорирование протекает только по одной *трет*-бутильной группе с образованием монохлорсульфенильного продукта **45** (примеры 2-3), при повышении температуры реакции до 12-15 °С идёт хлорирование и по второй *трет*-бутильной группе, однако, скорость этой реакции невысока. Оптимальной температурой хлорирования **39с** по обеим группам до целевого дисульфенилдихлорида **38** является температура в пределах 15-17 °С, при этом выход бис(морфолилтио)производного **43** близок к количественному (пример 6). Хлорирование при более высокой температуре – 20-25 °С, приводит к замещению одной хлорсульфенильной группы на атом хлора (примеры 7-8, соединение **46**). Такое течение реакции хлорирования ранее не было известно в литературе и может быть объяснено атакой молекулы хлора на атом углерода пиразинового кольца с последующим элиминированием молекулы дихлорида серы (SCl₂).

Разработка оптимальных условий получения сульфенилхлоридов **45**, **38** и **46**, позволила нам выделить каждое соединение в индивидуальном виде и охарактеризовать с помощью ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

3.2 Реакция [1,2,5]оксадназоло[3,4-*b*]пиазин-5,6-дисульфенилдихлорида **38** с триметилсилилазидом

С целью получения 1,3,2-дитиазолневой соли **37**, нами была исследована реакция дисульфенилдихлорида **38** с триметилсилилазидом. Мы установили, что при введении в реакцию соединение **38** с одним эквивалентом триметилсилилазида в хлороформе или ацетонитриле при комнатной температуре происходит образование смеси неидентифицируемых продуктов, среди которых нам не удалось обнаружить целевой продукт **37**.

Причины такого поведения дисульфенилдихлорида **38** в реакции с триметилсилилазидом нам пока выяснить не удалось. Согласно литературным данным, известные дисульфенилдихлориды пиазинового ряда в аналогичных условиях образуют 1,3,2-дитиазолневые соли с высокими выходами.

3.3 Синтез *N*-замещенных [1,3,2]дитиазоло[4,5-*b*][1,2,5]оксадназоло[3,4-*b*]пиазинов

Для синтеза *N*-замещенных 1,3,2-дитиазолов **36** нами была систематически изучена реакция соединения **38** с первичными аминами. Мы установили, что первичные ароматические амины с электроноакцепторными заместителями в *para*-положении такие, как 4-хлоранилин и 4-нитроанилин, не реагируют с соединением **38**. Более основные амины такие, как анилин, 1-нафтиламин и *para*-фенилендиамин, разлагают исходный дихлорид **38**.

В то же время, реакция дисульфенилдихлорида **38** с бензиламином в хлористом метилене при температуре -40° – -35°C в присутствии двух эквивалентов триэтиламина приводит к продукту, спектральные данные которого (масс-спектр, элементный анализ, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C) соответствуют 1,3,2-дитиазолу **36a**. Мы распространили найденные нами условия на другие алифатические амины, в результате чего был получен ряд неизвестных ранее *N*-замещенных 1,3,2-дитиазолов **36** со средними и умеренными выходами.

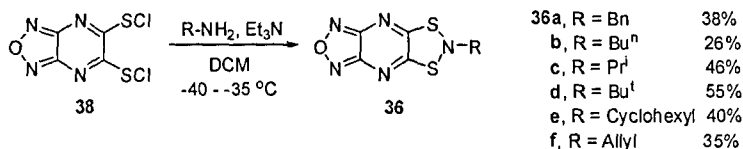


Схема 33

При введении в реакцию дисульфенилдихлорида **38** с гетероциклическим 2-аминобензотиазолом в описанных выше условиях неожиданно был получен продукт, для которого на основании данных элементного анализа и масс-спектрологии была установлена

брутто-формула $C_{11}H_4N_6OS_2$ и предложена структура 47, строго доказать которую удалось с помощью метода PCA (Рис. 9).

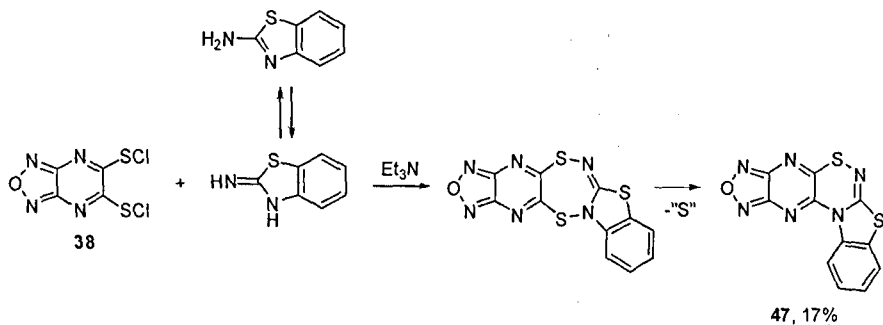


Схема 34

Образование ранее неизвестной пентациклической системы 47 может быть объяснено присоединением имино-формы 2-аминобензотиазола к дисульфенилдихлориду 38 с отщеплением двух молекул хлористого водорода и элиминированием атома серы из образовавшегося семичленного цикла, что приводит к плоской и стабильной пентациклической системе.

Таким образом, мы показали, что дисульфенилдихлорид 38 вступает в реакцию с первичными алифатическими аминами и бензиламином с образованием неизвестных ранее *N*-замещенных [1,3,2]дитиазоло[4,5-*b*][1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразинов 36, а с 2-аминобензотиазолом образует новую гетероциклическую систему 47.

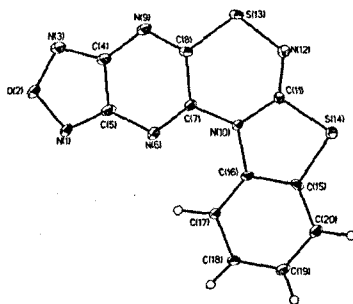


Рис. 9 Молекулярная структура 47.

4. Выводы.

1. Разработаны методы синтеза 1,3,2-дитиазолов, конденсированных с различными сера-, азот- и кислородсодержащими гетероциклическими системами.
2. Впервые получены соли 2-оксо- и 2-(дицианометилден)[1,3]дитиоло[4,5-*d*][1,3,2]дитиазолия, тиено[2,3-*d*][1,3,2]дитиазолия и изучены их свойства.
3. Показана способность солей [1,3]дитиоло[4,5-*d*][1,3,2]дитиазолия и тиено[2,3-*d*][1,3,2]дитиазолия восстанавливаться до соответствующих радикалов, процесс образования и свойства которых были изучены методами циклической вольтамперометрии и ЭПР-спектроскопии.
4. Изучена реакция хлорида 2-оксо[1,3]дитиоло[4,5-*d*]дитиазолия с нуклеофильными реагентами (спиртами, аминами) и обнаружено неизвестное ранее их превращение в производные [(4-сульфанилиден-4*H*-1λ⁴,3,2)дитиазолил]сульфанилмуравьиной кислоты, сопровождающееся раскрытием 1,3-дитиольного цикла.
5. Разработан эффективный метод синтеза вицинальных бис(ацетилтио)производных пирролов и тиофена из конденсированных 1,2,3,4,5-пентатиепинов путём их восстановления алюмогидридом лития с последующим ацилированием хлористым ацетилом.
6. На примере синтеза *N*-замещенных 1,3,2-дитиазол[4,5-*b*][1,2,5]оксадиазоло[3,4-*e*]пиразинов показана принципиальная возможность получения *N*-алкил-1,3,2-дитиазолов, конденсированных с другими гетероциклами.
7. Синтезирована новая гетероциклическая система, состоящая из пяти различных циклов - [1,2,5]оксадиазоло[3",4":5',6']пиразино[2',3':5,6][1,2,4]триазиано[3,4-*b*][1,3]бензотиазол.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. S. A. Amelichev, V. V. Popov, L. S. Konstantinova, S. P. Golova, V. V. Novikov, E. D. Lubuzh, L. V. Mikhachenko, V. P. Gulyai, O. A. Rakitin "Identification of the [1,3]dithiolo[4,5-*d*]dithiazolyl radical" // *Mendeleev Commun.*, 2010, No. 2, 80-82.
2. V. V. Popov, S. A. Amelichev, L. S. Konstantinova, I. V. Glukhov, K. A. Lyssenko, O. A. Rakitin "[{(4-Sulfanylidene-4*H*-1λ⁴,3,2-dithiazol-5-yl)sulfanyl}]formic acid derivatives: synthesis from 5-oxo[1,3]dithiolo[4,5-*d*][1,3,2]dithiazol-1-ium chloride and structural characterization" // *Mendeleev Commun.*, 2010, No. 20, 279-281.
3. В. В. Попов, Л. С. Константинова, О. А. Ракитин "Синтез и реакционная способность 1,3,2-дитиазолов (обзор)" // *Химия гетероциклических соединений*, 2011, № 7, стр. 963 – 986.
4. L. S. Konstantinova, V. V. Popov, N. V. Obruchnikova, K. A. Lyssenko, I. V. Ananyev, O. A. Rakitin "Synthesis of [1,3,2]dithiazolo[4,5-*b*][1,2,5]oxadiazolo[3,4-*e*]pyrazines" // *ARKIVOC*, 2011, XI, pp 69 – 81.

5. В. В. Попов, С. А. Амеличев, Л. С. Константинова, О. А. Ракитин, В. В. Новиков “Первый синтез радикала [1,3]дитиоло[4,5-*d*][1,3,2]дитиазолия” // Тезисы III Молодежной конференции ИОХ РАН, 23 – 24 апреля 2009 г., Москва, стр. 66-67.
6. V. V. Popov, S. A. Amelichev, L. S. Konstantinova, O. A. Rakitin “Synthesis of 4-sulfanylidene-4*h*-1*λ*⁴,3,2-dithiazoles from 5-oxo[1,3]dithiolo[4,5-*d*][1,3,2]dithiazol-1-ium chloride” // Abstracts of the 24th International Symposium on the organic chemistry of sulfur, ISOCS-24, Florence, Italy, 2010, July 25 – 30, p. 108.
7. В. В. Попов, С. А. Амеличев, Л. С. Константинова, О. А. Ракитин, В. В. Новиков “Синтез и идентификация 5-дицианометилен[1,3]дитиоло-[4,5-*d*][1,3,2]дитиазолильного радикала” // Тезисы IV Молодежной конференции ИОХ РАН, 11 – 12 ноября 2010 г., Москва, стр. 150-151.
8. L. S. Konstantinova, V. V. Popov, N. V. Obruchnikova, O. A. Rakitin, “Synthesis of 6-substituted [1,3,2]dithiazolo[4,5-*b*][1,2,5]oxadiazolo[3,4-*e*]pyrazines” // Abstracts of the 23rd International Congress on Heterocyclic Chemistry (ICHC-23), Glasgow, Scotland, 31 July - 4 August 2011, p. 159.

Содержание

1. Введение

2. Основные положения

3. Заключение

4. Приложение

5. Литература

6. Справочные материалы

7. Заключение

8. Приложение

9. Литература

10. Справочные материалы

Заказ № 108-р/11/2011 Подписано в печать 21.11.2011 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1,2



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